ION ILINESCU

TRATAT DE CLINICĂ ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ

II

RINICHI-SÎNGE

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ, R.A. – BUCUREȘTI, 1993

Scanned with OKEN Scanner

MINISTERUL ÎNVĂȚĂMÎNTULUI
Prof. dr. ION ILINESCU
Universitatea Craiova
Facultatea de Medicină

TRATAT DE CLINICĂ ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ

VOL. II

CLINICA BOLILOR RENALE ȘI HEMATOLOGICE

Colaboratori :

Dr. G. BOERU
Dr. VIORELA ENĂCHESCU
Dr. V. PĂRVULESCU
Dr. I. ROGOVEANU
Dr. A. SIMIONESCU
Dr. DANA TOMA
Dr. C. VERE

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT ÎNAINTE

Editura noastră, specializată în publicarea manualelor școlare, a cursurilor și tratatelor universitare, caută să satisfacă atât necesitatea de acoperire a disciplinelor, materialele necesare, cât și ofertele de carte ale diverșilor dascăli și școli de cercetare.

O dată cu extinderea învățământului universitar, în multe orașe ale țării au apărut catedre și clinici noi, în diferite specialități medicale.

Editura noastră dorește să pună la îndemâna studenților, experiența acumulată de cadrele didactice din centrele universitare de tradiție, respectând stilul, personalitatea și calitățile didactico-profesionale ale autorilor respectivi.

Această intenție se concretizează în publicarea unor lucrări cu autori din mai multe centre și clinici universitare, sau a altora din aceeași catedră, care valorifică experiența acumulată.

Lucrarea de față : „Tratat de clinică și patologie medicală" reflectă concepția medicală și didactică a catedrei de Medicină internă din cadrul Facultății de Medicină a Universității din Craiova și a coordonatorului ei.

Unele idei sau expresii întâlnite în text și neutilizate în limbajul curent medical sunt menținute la insistențele autorului.

Sperăm că va fi utilă atât studenților în medicină, cât și medicilor specialiști.

Editura Didactică și Pedagogică, R.A.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-30-2899-1

Redactor : dr. **Mihaela Scarlat**
Tehnoredactor : **Dan Lupu**
Coperta : **Dumitru Șmalenic**

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Considerăm că în procesul de instruire al studenților, medicilor stagiari și secundari, medicina internă ocupă un loc important. În facultățile de medicină, clinica și patologia medicală se studiază în anii III, IV, V și VI, avînd un rol deosebit în ascuțirea spiritului de observație clinică și în formarea gîndirii medicale. Apreciem că semiologia și medicina internă sînt discipline fundamentale, care joacă un rol mare în formarea medicilor care îmbrățișează diverse specialități medicale sau chirurgicale.

Rolul integrativ și formator al medicinii interne, în formarea clinicianului cu gîndire medicală, contrastează la ora actuală cu tendința de fărîmițare prin perfecționarea în specialități secundare cum sînt: pneumologia, hepatogastroenterologia, cardiologia, hematologia, nefrologia și reumatologia. Dezvoltarea tehnicii medicale și ultraspecializarea în diverse specialități nu vor știrbi însă din rolul jucat de medicina internă în formarea viitorului medic. Tehnicile de explorare nu vor micșora niciodată rolul clinicii în învățămîntul medical.

Acestea sînt motivele principale care ne-au determinat să redactăm acest tratat elementar de clinică și patologie medicală. Tratatul nostru are în vedere numai bolile frecvent întîlnite în practica medicală. Bolile rare și de excepție sînt menționate mai ales la diagnosticul diferențial. De aceea, tratatul se adresează studenților medicinești, medicilor generaliști și medicilor secundari specialiști și primari în specialitatea medicină internă.

În tratatul de față am abordat tratarea bolilor umane de pe poziția clinicianului care știe să consulte, să conducă și să interpreteze anamneza, examenul obiectiv și paraclinic (de pildă: Bolnavul cu dureri în membre; Bolnavul cu durere toracică; Bolnavul cu hepatosplenomegalie etc.). Astfel documentat și avînd viziune de ansamblu asupra patologiei clinice, medicul poate recunoaște suferința umană stabilind un tratament adecvat.

Am recurs la stilul didactic de prezentare a bolilor, aducînd la zi (1988—1991) problemele de etiopatogenie și tratament. De altfel este știut că noutățile etiopatogenice și terapeutice sînt revizuite și reconsiderate în permanență, acestea apărînd ca valabil recunoscute și aplicate în practică, după 2—3 ani de experiență la patul bolnavului. Acest fapt obligă medicul la un studiu permanent, știind că medicul bun este student toată viața.

Fără îndoială că acest tratat fiind conceput, în cea mai mare parte, de un singur autor (pentru o concepție unitară), va prezenta și lipsuri și vom fi recunoscători celor care le vor semnala.

Menționăm că la unele capitole au participat, în calitate de autori, colaboratorii disciplinei și catedrei de Medicină Internă. Astfel, unele

Scanned with OKEN Scanner

probleme de clinică medicală au fost redactate de șef lucrări dr. Viorel Pîrvulescu și asistenții disciplinei : dr. Viorela Enăchescu, dr. I. Rogoveanu, dr. A. Simionescu, dr. Dana Toma, dr. C. Vere și dr. G. Boeru (medic secundar interne) — așa cum rezultă din tabla de materii.

La redactarea tabelelor sinoptice și iconografiei am fost ajutat de colaboratorii mei, menționați drept coautori ai tratatului, cărora le aduc mulțumiri. Pentru dactilografierea și redactilografierea textului mulțumim d-nelor Daniela Popa Matei și Elena Tender, dactilografe ale Catedrei de Medicină Internă de la Facultatea de Medicină din Craiova.

Exprimăm gratitudinea noastră Editurii Didactice și Pedagogice, R.A. București și d-lui Constantin Floricel, directorul acesteia.

Autorul

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

CLINICA BOLILOR RENALE

Bolnavul renal — Prof. dr. I. Ilinescu 11
Marile sindroame caracteristice bolilor renale 11
Sindromul dureros 11
Sindromul urinar 13
Sindromul hidropigen 16
Sindromul cardiovascular 17
Sindromul umoral de retenție azotată 17
Examenul obiectiv — dr. V. Pârvulescu, dr. Viorela Enăchescu 18
Sensibilitatea lojilor renale 18
Volumul rinichilor 19
Examenul organelor genitale externe 20
Informații paraclinice — Prof. dr. Ion Ilinescu 20
Boli renale medicale 34
Glomerulonefrite acute difuze (GNA) 34
Glomerulonefrite focale 46
Glomerulonefrita cronică (GNC) 47
Sindromul nefrotic (SN) — dr. I. Rogoveanu, dr. C. Vere 53
Pielonefrite și nefropatii interstițiale — Prof. dr. I. Ilinescu 57
Generalități 57
Pielonefrita acută (PNA) 60
Pielonefrita cronică (PNC) 65
Litiaza renală și vezicală 70
Insuficiența renală acută (IRA) 81
Insuficiența renală cronică (IRC) 90
Tuberculoza renală (TR) — dr. I. Rogoveanu, dr. C. Vere 105
Cancerul renal — Prof. dr. I. Ilinescu, dr. Viorela Enăchescu, dr. V. Pârvulescu 110
Boala chistică renală (BCR) — dr. G. Boeru 116
Chistele unice cîștigate 116
Rinichiul polichistic cîștigat (RPC) 116
Rinichiul polichistic congenital (RPCo) 118
Boala microchistică medulorenală 121
Rinichiul spongios 121
Nefropatia endemică balcanică (NEB) — Prof. dr. I. Ilinescu, dr. A. Simionescu, dr. Dana Toma 123

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul anemic — Prof. dr. I. Ilinescu, dr. I. Rogoveanu 127
Generalităţi 127
Informaţii clinice subiective şi obiective 129
Informaţii paraclinice 133
Anemii carenţiale — Prof. dr. I. Ilinescu 140
Anemia acută (AA) 140
Anemia feriprivă (AF) 148
Anemii megaloblastice 152
Anemii hemolitice 159
Generalităţi 159
Anemii hemolitice extracorpusculare 164
Anemii hemolitice autoimune (AHAI) 164
Hemoglobinuria paroxistică a frigore 168
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) 171
Anemii hemolitice corpusculare congenitale 175
Sferocitoza ereditară 175
Hemoglobinopatii cu deficit cantitativ şi calitativ 182
Generalităţi 182
Talasemii 182
Hemoglobinoze (HBZ) — dr. V. Pârvulescu, dr. Viorela Enăchescu . . . 188
Enzimopatii hemolitice — Prof. dr. I. Ilinescu 191
Anemie prin deficit de PK 191
Anemie prin deficit de G 6 PDH 191
Tratamentul anemiilor hemolitice corpusculare 194
Anemii refractare — dr. Dana Toma, dr. G. Boeru 197
Aplazia medulară (AM) 197
Anemii sideroblastice (sideroacrestice) 200
Bolnavul cu manifestări hemoragipare — Prof. dr. I. Ilinescu 203
Informaţii din anamneză şi examen obiectiv 203
Investigaţii paraclinice 207
Purpurele vasculare 210
Purpura vasculară autoimună 210
Telangiectazia ereditară Rendu-Osler 213
Purpurele trombocitare 215
Purpura trombopenică autoimună Werlhof 216
Purpurele tromboastenice 217
Coagulopatii — dr. I. Rogoveanu, dr. Dana Toma 219
Hemofilia 219
Sindroame hemofiloide 222
Deficitul de complex protrombinic (DCR) 222
Deficitul de factori X, XI, XII şi XIII 223
Coagulopatia intravasculară diseminată (CID) 224
Bolnavul cu splenomegalie — Prof. dr. I. Ilinescu, dr. Dana Toma . . . 228
Clasificarea splenomegaliilor 228
Informaţii din anamneză, examen obiectiv paraclinic 229

Scanned with OKEN Scanner

Boli mieloproliferative (BM) — Prof. dr. I. Ilinescu 235
Generalități 235
Leucemia mieloidă cronică (LMC) 236
Poliglobulia Vera (PV) 241
Mielofibroza (MF) — dr. Viorela Enăchescu, dr. V. Pârvulescu 247
Sindromul mielodisplazic 250
Trombocitemia esențială (TE) — dr. A. Simionescu, dr. C. Vere . . 259
Bolnavul cu adenomegalie — Prof. dr. I. Ilinescu, dr. I. Rogoveanu . . . 254
Generalități și clasificare 254
Informații oferite de anamneză și examenul obiectiv 255
Informații paraclinice — dr. V. Pârvulescu, dr. A. Simionescu 259
Leucemii — Prof. dr. I. Ilinescu 263
Generalități și fiziopatologie 263
Leucemii acute (LA) 265
Limfoame maligne 276
Generalități și etiopatogenie 276
Limfomul Hodgkin (LH) 278
Limfomul nonhodgkin (LNH) 286
Leucemia limfatică cronică (LLC) 292
Leucemia cu celule păroase — dr. Dana Toma 297
Mielomul multiplu (MM) — dr. A. Simionescu, dr. G. Boeru 300
Bibliografie selectivă 307

Scanned with OKEN Scanner

CLINICA BOLILOR RENALE

BOLNAVUL RENAL

În clinica bolilor renale *examenul fizic* al aparatului urogenital *este sărac în date obiective* care să permită un *diagnostic pozitiv*. În schimb *anamneza, starea generală a bolnavului, examenul obiectiv al aparatului cardiovascular*, dublate de o serie de *examinări paraclinice* (examenul urinar și biochimic al sîngelui) au permis *individualizarea unor sindroame clinice* care *orientează* sau *precizează diagnosticul*.

Principalele simptome ale bolilor renale medicale și chirurgicale sînt *durerea, febra, tulburările de micțiune* și *diureză, proteinuria, hematuria, edemul* și *hipertensiunea arterială*. Acestea pot fi integrate și sistematizate în următoarele 5 mari sindroame :

— sindromul dureros (colicativ) cu sau fără febră ;
— sindromul edematos sau hidropigen ;
— sindromul cardiovascular ;
— sindromul urinar ;
— sindromul umoral de retenție azotată de creatinină și uree.

MARILE SINDROAME RENALE

SINDROMUL DUREROS

Durerea în bolile renale poate fi *surdă* sau *colicativă*. Durerea surdă mimează *lombalgia acută* sau *cronică* întîlnită în multe suferințe, dintre care unele sînt extrarenale.

Astfel, această durere surdă uni- sau bilaterală apare în *mialgia lombară, discartroză lombară* însoțită de *nevralgie toracoabdominală* (dată de iritația ultimilor nervi intercostali).

Poate fi cauzată de *boli renale* cum sînt : *ptoza renală dreaptă, litiaza pielocaliceală, neoplasmul renal, tuberculoza renală, glomerulonefrite acute și cronice, pielonefrite acute și cronice, rinichiul polichistic*.

Nu trebuie uitate suferințele *hepatobiliare*, precum *hepatita cronică, litiaza biliară* și *neoplasmul hepatic*, care dau *durere lombară* sau de *tip toracoabdominal*, durere în semicentură, situată la baza toracelui. *Cancerul de unghi colic drept* și *stîng* poate determina *durere lombară* sau *toracolombară*.

În sfîrșit, *tumorile retroperitoneale, de suprarenală, limfoamele maligne* cu localizare primară în ganglionii lomboaortici și *fibroza retroperitoneală* debutează și evoluează cu *durere surdă sau persistentă lombară*.

Scanned with OKEN Scanner

Durerea paroxistică, colicativă. Apare în multe împrejurări, pe prim plan fiind *infecțiile acute și litiaza renală.* În *litiaza renovezicală durerea* este condiționată de *mărimea calculului* și *posibilitatea lui de migrare.*

În **litiaza caliceală sau bazinetală** cu *calcul mare* (diametru peste 1 cm) *fixat în calice* sau *mobil în bazinet* bolnavul acuză *durere surdă lombară, cu caracter recurent, jenant sau permanent.* Poate îmbrăca, așa cum s-a arătat mai sus, *caracterul nevralgiei intercostale — toraco-abdominale.*

În **litiaza ureterală** durerea este dată de un *calcul mic bazinetal care migrează* fiind antrenat de scurgerea urinei. Îmbracă aspectul colicativ clasic. Localizată în *lombă* este *iradiată pe traiectul nervului ilio-genital* către *organele genitale externe* — scrot și vulvă. Are *caracter centrifug* și este însoțită de *tulburări de micțiune și diureză.* Bolnavii se plîng de *disurie, polakiurie, cu urini limpezi, închise la culoare (hematurie)* sau *tulburări.* Rareori au *oligurie* sau chiar *anurie reflexă. Calculul migrant* se poate opri pe traiectul ureterului și *provoacă durere în flanc* sau în *fosa iliacă dreaptă* sau *stîngă.* Calculul oprit la *joncțiunea uretero-vezicală* provoacă durere vie în hipogastru.

În **litiaza vezicală,** prin *calculul migrat* sau *format local (in situ)* apare **colica** *vezicală* tradusă prin *durere în hipogastru* sub formă de *tenesme vezicale;* uneori *tenesme rectale,* însoțite de *falsă senzație de urinat sau defecație.* Durerea este acompaniată de *tulburări de micțiune-disurie, polakiurie* și de *urini tulburi* sau *hematurice, micro-* sau *macroscopic.*

În puține cazuri durerea *iradiază centripet — din hipogastru* sau *fosa iliacă către zona lombară.* Este durerea provocată de *reflexul vezico-ureteral* sau de *mișcări peristaltice, de „du-te-vino"* provocate de *prezența calculului oprit la strîmtorile ureterului din micul bazin.* Uneori și *calculul vezicii urinare* poate da durere prin *reflux vezico-ureteral.*

Manifestările de acompaniament ale colicii renale pot fi de *tip infecțios* sau *digestiv.*

De **tip infecțios** sînt : *febra, frisonul în repetiție, transpirațiile întîlnite* în *pielonefrita acută* sau în *litiaza renală* care ușurează grefarea unei *infecții prin stază pielocaliceală.*

Simptomele de tip digestiv sînt *grețurile, vărsăturile* provocate reflex și întîlnite în *mai toate colicele,* indiferent de natura lor : *biliară, intestinală, tuboovariană.*

Etiologia colicii renale nu se rezumă numai la *litiaza renală* sau din *pielonefritele acute* sau cronice acutizate (fig. 1).

Colica poate fi dată de o *hematurie totală,* cu *cheaguri* care destind și contractă ureterul. Se întîlnește în *cancerul renal, tuberculoza renală,* în *chiste solitare rupte în calice, cu eliminarea conținutului sero-hemoragic,* în *boala Rendu-Osler* cu localizare renală sau în *infarctul renal.*

Cauzele prerenale ale *colicii renale,* sînt *crizele de hemoliză care au loc în vasele renale,* așa cum se întîmplă în *anemiile hemolitice.* Urinele

Scanned with OKEN Scanner

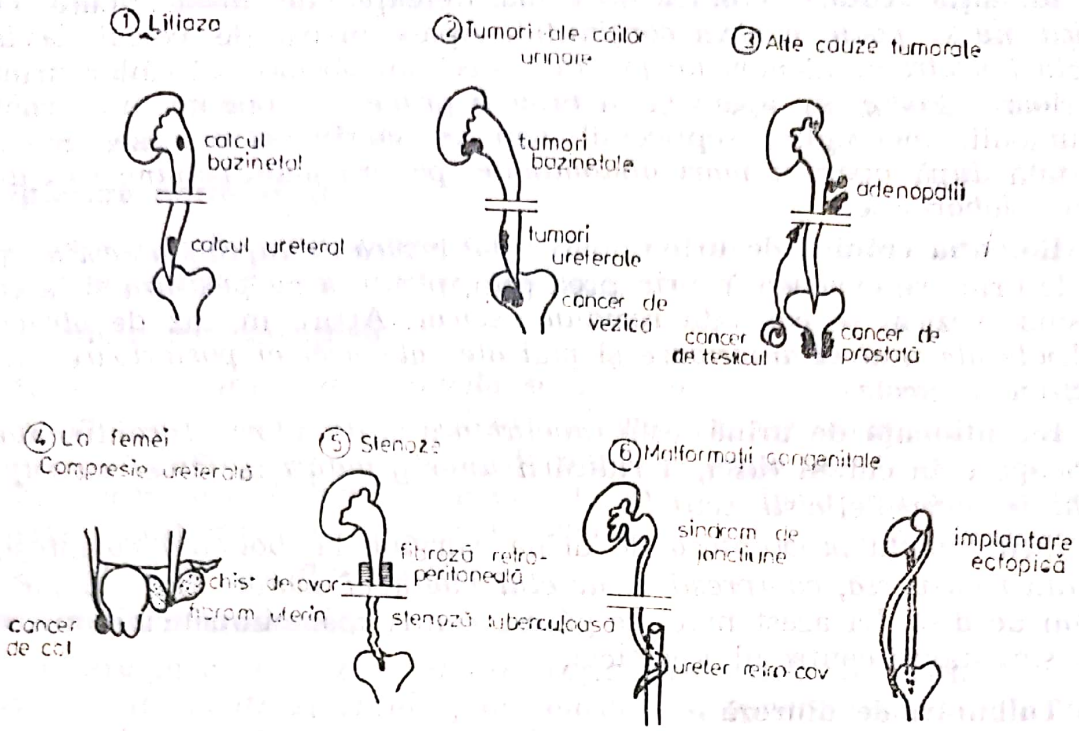


Fig. 1. Etiologia colicii renale (după Godeau)

au culoare roșie ca *pepsi cola* din cauza *hemoglobinuriei* și *nu a hematuriei*. În anemiile hemolitice corpusculare, *colica însoțită* de *hematurie* e provocată de *infarctele renale* apărute în cursul crizelor vasooclu-zive caracteristice acestor anemii.

SINDROMUL URINAR

Se manifestă pe plan clinic prin tulburări de *micțiune*, *diureză* și de *culoare a urinei*.

Tulburări de micțiune

Disuria. Înseamnă *emisia dificilă*, cu *greutate și usturime, a urinei*. Este provocată de *uretrite, cistite, calculi vezicali, calculi ureterali* sau de obstacole ale uretrei întîlnite în *stricturi uretrale, calcul în uretră* și în *hipertrofia de prostată*.

Polakiuria. Indică o *frecvență sporită a micțiunilor*. Bolnavul cu afecțiuni ale vezicii urinare și ale parenchimului renal *urinează des*, atît *ziua cît și noaptea*. În *afecțiunile vezicii urinare polakiuria* se întîlnește în *cistitele banale* cu *chlamydii, trichomonas*, în *tuberculoză, cancer* și *litiază vezicală*. Polakiuria survine și în *litiaza renală, tuberculoza renală, pielonefrita acută* și *cronică* acutizată. Polakiuria care apare ziua și lipsește noaptea se întîlnește în *nevroze*.

Nicturia. În mod normal, cea mai mare cantitate de urină se *elimină în cursul zilei*. Raportul de *micțiuni zi/noapte* este de *3 la 1*. Cînd acest raport se egalizează sau inversează, vorbim de *nicturie*, care apare ca *semn precoce în insuficiența cardiacă și insuficiența renală cronică*.

Scanned with OKEN Scanner

Retenția acută și cronică de urină. *Retenția de urină* apare *cînd vezica nu-și poate evacua conținutul.* Apare în caz de *calcul vezical, stricturi uretrale, adenom de prostată,* deci un obstacol al căilor urinare inferioare. Poate să apară și în *infecții grave* — pneumonii, bronhopneumonii, meningite, septicemii sau în stările comatoase. Se mai constată *după operații mari abdominale, pe organele pelvine* sau *după nașteri laborioase.*

Retenția cronică de urină apare *cînd vezica de luptă s-a destins,* plusul de urină se evacuează prin prea plin, *picătură cu picătură* și la cateterismul vezical se constată *reziduu vezical.* Apare în caz de *obstacole neglijate ale uretrei anterioare* și *mai ales ale uretrei posterioare sau în afecțiuni vezicale.*

Incontinența de urină este *involuntară* și *de efort. Incontinența de efort* apare în cursul *tusei,* a *ridicării unor greutăți* la *femei cu rupturi vechi de perineu* și *cistorectocel.*

Incontinența involuntară de urină survine la *bolnavii comatoși,* în *mielita transversă, compresii la nivelul măduvei sacrate* prin tumori sau hernii de disc. La acest nivel se găsesc centrii parasimpatici ai micțiunii care sînt supuși controlului cortical.

Tulburări de diureză

Acestea sînt *oligoanuria, anuria* și *poliuria.*

Oligoanuria înseamnă *scăderea cantității zilnice de urină* sub 500 ml, iar **anuria** eliminarea *cîtorva picături de urină* sau oprirea diurezei. Oligoanuria se întîlnește în *glomerulonefrite acute și cronice,* în *tubulonefroza acută* și *colica renală.*

Poliuria este un simptom de bun augur în faza poliurică a *insuficienței renale acute.* Se mai întîlnește ca semn major în *diabetul zaharat* și *diabetul insipid.*

Modificări de culoare

Urina normală are o *culoare galben-deschis* și *este limpede, transparentă la emisie.* Culoarea e dată de *urobilinogen* și *urocrom* (substanțe colorante).

Volumul urinei poate influența culoarea. În caz de *oligurie,* urina fiind concentrată, are o *culoare galben-închis.* În caz de *poliurie* urina este foarte deschisă, de un *galben-pai,* deoarece substanțele colorante sînt diluate.

În *cazuri patologice* culoarea urinei se modifică prin prezența în urină a unor *pigmenți normali* și *patologici* din sînge și prin apariția puroiului.

Urini de culoarea berii. *Bilirubina directă* colorează urina în *galben-închis,* ca *berea brună,* așa cum se întîmplă în icterul hepatocelular sau icterul colestatic intra- sau extrahepatic.

În *hematuria totală, macroscopică,* culoarea urinei este roșie-brună ca *pepsi cola.*

În *pielonefrita acută* culoarea seamănă cu *spălătura de carne.* În *cistite* și *pielonefrite acute* și *cronice* urina este *tulbure.*

Urina alburie-lăptoasă la emisie se întîlnește cînd se elimină cantități mari de săruri — *fosfați, urați* (așa-numitul nisip urinar). Dacă se lasă să sedimenteze, *urina se limpezește,* iar pe fundul vasului apare *nisipul urinar.*

Scanned with OKEN Scanner

În porfiria acută urina *clară la emisie* capătă o *culoare roșie* datorată oxidării și *formării de porfirine* sub influența *razelor ultraviolete* (fenomenul Wood).

Cînd urina la emisie este clară și după expunere la lumină devine *neagră* este vorba de *alcaptonurie*.

Explorare paraclinică

Pe linie de laborator *sindromul urinar* se trădează prin *proteinurie, hematurie, leucociturie, bacteriurie, piurie,* și *cilindrurie.*

Hematuria macroscopică

Este *totală* și are *origine renală și prerenală.* Se întîlnește în *bolile renale* și în *sindroamele hemoragipare. Hematuria terminală,* care apare la *sfîrșitul micțiunii,* este provocată de o *cistită acută hemoragică, litiază vezicală, cancer vezical. Hematuria inițială* apare la începutul jetului urinar și este condiționată de un *calcul inclavat în uretră, traumatisme ureterale* sau de un *carcinom de prostată.*

Hematuria microscopică

Urina are în acest caz o *culoare roșietică-închisă.* Se întîlnește în *glomerulonefrite acute* și *cronice,* în *cancerul și tuberculoza renală, litiaza renală.* Sedimentul urinar arată *hematurie* (hematiile sînt în număr moderat sau mare ; pot fi și depozite de hematii). Alături de hematii se pot observa și *cilindri hematici, hialini* sau *granulari.*

La *proba Addis,* hematiile se numără cu *miile, zecile de mii* și *sutele de mii,* în raport cu *importanța leziunilor glomerulare* și *cantitatea de sînge pierdută* prin urină. Valoarea limită este de cel puțin *5 000 hematii pe minut* în *hematuria moderată.*

Leucocituria microscopică

Este un semnal al unei *infecții urinare* localizate în rinichi sau *pe traiectul căilor urinare.* În *pielonefrita acută* urina este tulbure sau de culoarea spălăturii de carne ; există și o hematurie ușoară provocată de congestia căilor urinare. Sedimentul urinar conține leucocite, celule epiteliale aglomerate și cilindri leucocitari și epiteliali. La *proba Addis,* leucocituria pe minut este de mii sau zeci de mii de leucocite, valoarea minimă fiind *3 000 de leucocite.*

Bacteriuria

Înseamnă *prezența bacteriilor în urină.* În mod *normal* rinichiul are o funcție de apărare și *elimină sub 100 000 de germeni pe ml.* În pielonefritele acute și cronice, numărul coloniilor de germeni/ml care se dezvoltă la *urocultură* este de *peste 100 000 germeni/ml.*

Piuria

Reflectă *prezența puroiului în urină.* Se constată în uretrite, cistite, pielonefrite, prostatite, tuberculoză renală și vezicală. Se apreciază *macroscopic prin culoarea tulbure a urinei,* iar *biochimic* prin *proba Donné.* Într-o eprubetă în care se pune urină, se toarnă 2—3 picături de hidroxid de potasiu. Se agită și se formează *bule suspendate* care se mențin multă vreme. Mai precis, *piuria se apreciază* prin *examenul microscopic al sedimentului urinar* arătat mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinuria

Desemnează *prezența albuminei în urină* cînd vorbim de *proteinurie selectivă* sau *a globulinelor* cînd ne referim la *proteinuria neselectivă*. Precizarea proteinuriei selective sau neselective o face *electroforeza urinei*.

Proteinuria selectivă apare în glomerulonefrite acute difuze și focale. În sindromul nefrotic, pe lîngă albumine se pierd și globuline transportoare de metale, globulinele anticorpi și fracțiuni ale complementului seric.

Cantitativ proteinuria poate fi *ușoară, moderată* și *mare* și se determină în g/m^2 și pe suprafață corporală. *Proteinuria ușoară* este de *0,3—0,5* g/m^2, *proteinuria moderată* între *0,6—1* g/m^2, iar *proteinuria mare* de peste *2—3* g/m^2 *suprafață corporală*.

Proteinuria ușoară și moderată este găsită în *glomerulonefrita acută și cronică*. *Proteinuria mare* și *foarte mare* (de peste 15 g/24 ore) apare în *sindromul nefrotic*.

Ca semnificație, proteinuria este un semn înșelător și uneori infidel. *O proteinurie masivă* (nefroza lipoidică) este compatibilă cu o funcție renală normală, în timp ce o proteinurie ușoară însoțește o leziune renală gravă, cu funcție renală compromisă.

Proteina Bence-Jones, care precipită la 50°, se dizolvă la 70—80° și precipită din nou la răcirea urinei, apare în mielomul multiplu și uneori în unele leucemii sau limfoame maligne.

Proteinuriile fiziologice, *accidentale* și *ortostatice,* trebuie avute în vedere pentru *diagnosticul diferențial* al proteinuriilor.

SINDROMUL HIDROPIGEN

Sindromul hidropigen sau *edematos* traduce în semiologia bolilor renale *prezența edemului*. Este *alb, moale, pufos* și se localizează pe *pleoape, față, scrot, vulvă* și *membrele inferioare*.

În *patogenia edemului renal* sînt implicate următoarele mecanisme : *retenție hidrosalină, proteinuria* și *uneori hiperaldosteronismul secundar*.

În *leziunile glomerulare* ischemia renală antrenează secreția de *renină — angiotensină — aldosteron* care *explică retenția hidrosalină, creșterea volemiei* și *mărirea filtrării capilare* cu *retenție de apă și sare în interstițiu*. În *sindromul nefrotic cu pierdere de proteine,* intervine și *scăderea presiunii coloidosmotice sub 25 mm Hg,* consecința fiind scăderea reabsorbției capilare. *Hiperaldosteronismul secundar* intervine în sindromul nefrotic care se arată refractar în tratamentul patogenic cu diuretice, repaus, regim igienodietetic și tratament patogenic.

În *sindromul nefrotic* edemul renal generalizat ajunge pînă la *anasarcă,* cînd, alături de edemul interstițial care interesează *membrele inferioare, jumătatea inferioară a trunchiului,* este însoțit de *ascită* și *hidrotorax*. Edemul este vizibil la nivelul membrelor inferioare, și lasă godeu digitalic.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL CARDIOVASCULAR

Se concretizează prin *creșterea tensiunii arteriale sistolo-diastolice* la valori de *peste 160/100 mm Hg*. Dacă T.A. are valori mari cu minima egală sau peste 130 mm Hg apar *consecințele hipertensiunii arteriale* asupra *inimii, vaselor retiniene* și *vaselor cerebrale*.

Consecințele cardiace. Rezistența periferică ridicată constituie o *creștere a postsarcinii. Suprasolicitarea hemodinamică duce la insuficiența pompei*. Astfel în tabloul clinic survin semnele *astmului cardiac, edemului pulmonar acut* sau *insuficienței cardiace globale*. La adulții trecuți de 40 de ani, glomerulonefrita evoluează cu manifestări cardiopulmonare : *dispnee, edem pulmonar acut* sau *cu insuficiență cardiacă globală*.

Consecințele retiniene. În *formele severe de glomerulonefrite acute*, oftalmologic se constată pe lîngă spasme ale arterelor, *edem, stază papilară, flocoane „in vitro"*. Subiectiv, bolnavii prezintă tulburări de vedere.

Consecințele cerebrale sînt reprezentate de *tabloul encefalopatiei hipertensive*. Bolnavul se plînge de *cefalee puternică, vărsături fără efort, stare de neliniște, agitație* urmată de *convulsii* și *comă*. Cauza este așa-zisul *edem cerebral*. TACR (tensiunea arterei centrale a retinei) este mult crescută și clinic sînt prezente semnele hipertensiunii intracraniene (encefalopatie hipertensivă renală).

SINDROMUL UMORAL DE RETENȚIE AZOTATĂ

Este apanajul formelor severe de *glomerulonefrită acută, cronică* sau *a pielonefritelor cronice*. Se traduce biologic prin *creșterea creatininei* și *ureei serice*, care sînt semne biologice de *IR acută sau cronică* (IRA, IRC). Alături de retenția azotată mai apar tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic.

În **IRA** se constată *azotemie*, care înseamnă *creșterea rapidă la valori mari a produșilor azotați*. Este *potențial reversibilă* și nu trebuie confundată cu termenul de *uremie* care definește *stadiul terminal* al bolilor renale cronice. În IRA alături de retenția de uree, care atinge *valori mari*, de 3—4 g% crește și *creatinina*, dar la valori *mai mici* de 3—4 mg% care nu sînt paralele cu retenția de uree.

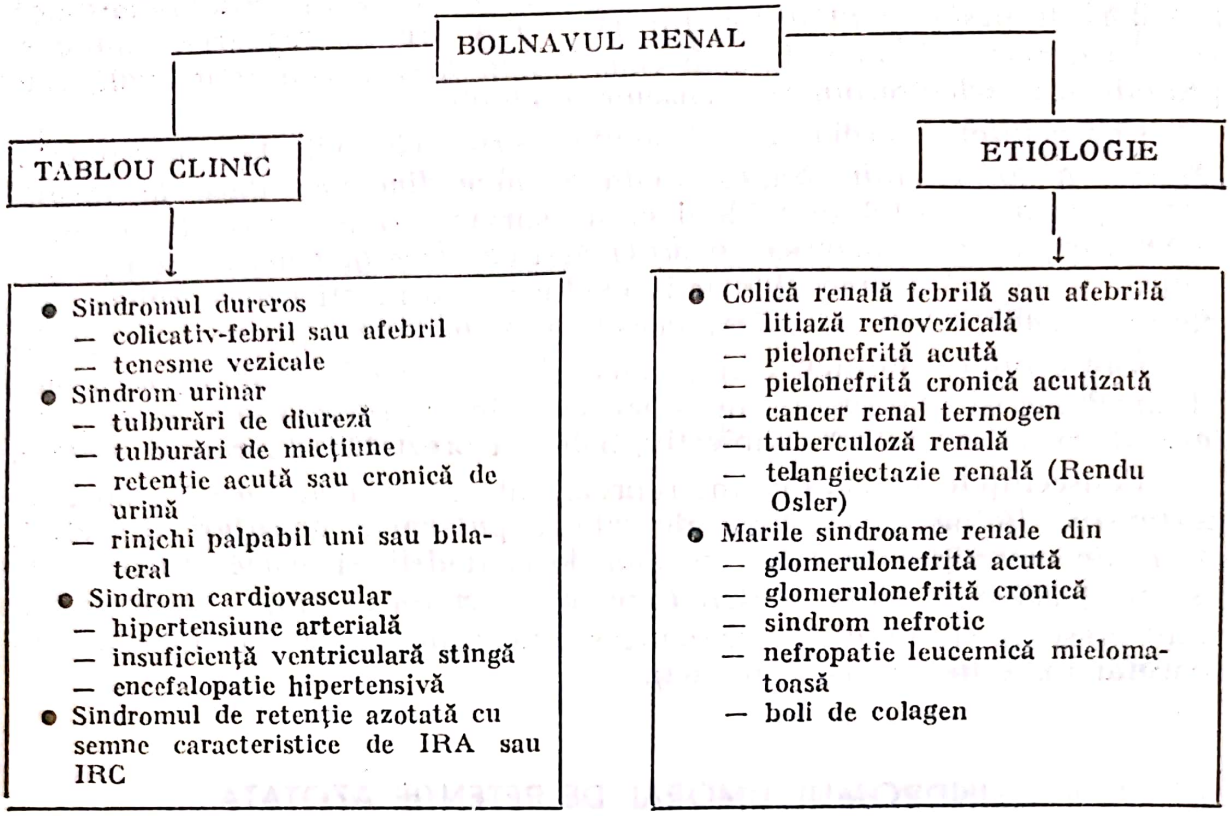
Bolnavii cu *IRA* mai pot prezenta *hiperhidratare cu hiponatremie de diluție* și pot muri prin *intoxicație cu apă*, mai ales în stadiul oligoanuric, cînd sînt *supraperfuzați* cu soluții izotone. *Acidoza* și *hiperkaliemia* complică adesea IRA.

În schimb, în **IRC** *ureea și creatinina cresc treptat*, progresiv, în paralel cu reducerea numărului de nefroni funcționali. Pînă la *50% nefroni funcționali* rinichiul face față *eliminărilor de produși azotați*.

Cînd s-a atins nivelul de *50% nefroni funcționali* (practic bolnavul lucrează ca și cum ar avea un singur rinichi), *apare retenția de azot*. Ureea crește la *0,80 g%*, *iar creatinina* la *3—4 mg%*. Dacă numărul de nefroni *se reduce la 25%*, creatinina crește la *peste 6 mg%*, iar ureea *ajunge la 1 g%* și *peste 1 g%*. *La 10% nefroni*, ureea este de *1,6—2 g%*, în funcție de regim, iar *creatinina* ajunge la *15—16 mg%*.

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul renal : tablou clinic, etiologie



Interesant este faptul că acești bolnavi își mențin mult timp *echilibrul hidroelectrolitic și acidobazic :* se *deshidratează* dacă *nu au un aport suficient de lichide,* se *hiperhidratează* și le *crește tensiunea arterială* dacă *„fură apă și sare“*. Fac *acidoză hiperkaliemică* dacă folosesc *fructe bogate în potasiu* (prune uscate, banane, citrice) sau *fac infecții intercurente.*

EXAMENUL OBIECTIV

EXAMENUL FIZIC al unui bolnav renal ne oferă o *serie de informații* atît prin *sensibilitatea* și *aspectul exterior al lojelor renale, volumul și sensibilitatea rinichilor* cît și prin *aspectul exterior al organelor genitale.*

SENSIBILITATEA LOJELOR RENALE

Este controlată prin *metoda Giordano* și *relevă sensibilitatea uni- sau bilaterală.* Se întîlnește atît în *boli renale* cît și *extrarenale,* menționate la analiza durerii renale. În loja renală putem observa prezența semnelor celsiene — *rubor, tumor, dolor, calor.* Pledează pentru un *abces perinefretic,* dar se poate constata și în caz de *abces subfrenic* sau *pleurezie purulentă neglijată.*

Scanned with OKEN Scanner

Echimoza și hematomul *subcutanat sau al musculaturii lombare* apar în *traumatismele lojii renale* însoțite sau nu de *ruptură renală*. Se mai constată în *hemofilia A*, după întinderea sau lovirea regiunii lombare. În *cancerele renale*, cu hemoragie intratumorală poate să apară o echimoză în una din lojile renale.

VOLUMUL RINICHILOR

În mod normal rinichii nu se palpează. *În ptoza renală* se palpează mai ales *rinichiul drept*. Semiologic, ptoza renală *este de 4 grade*. În *ptoza de gradul I* se palpează polul inferior în inspir profund, iar în cea de *gradul II* se palpează și o parte din fața anterioară a rinichiului, iar în ptoza de *gradul III* tot rinichiul. În aceste situații poate fi prins de mîinile medicului și luxat în lojă dacă se exercită o ușoară presiune, medicul avînd senzația unui sîmbure de cireașă, care îi scapă printre degete.

Diagnosticul diferențial al ptozei renale de gradul II, III, se face pentru rinichiul drept, *cu un lob drept hepatic*, un *neo de unghi colic drept, de colon ascendent*. În partea stîngă intră în discuție *splina, lobul stîng hepatic, coada de pancreas*, și se înțelege, cu *respectivele suferințe retroperitoneale* și de colon stîng, care trebuiesc luate în discuție (tumoră de suprarenală sau limfom malign).

În **ptoza de gradul IV,** rinichiul *e coborît în fosa iliacă dreaptă* și *este mobil* sau *mai puțin mobil la palpare*. Pretează la diagnostic diferențial cu *neoplasmul de cec, de ovar*, cu un *piosalpinx, abces parietocolic secundar ileitei terminale*.

Mărirea de volum a rinichiului. Poate fi uni- sau bilaterală. La un *rinichi mare* se apreciază *volumul, consistența, sensibilitatea* și *aspectul neted sau neregulat, boselat al feței anterioare*.

Rinichiul mare drept sau stîng este întîlnit în *hidronefroză, hidropionefroză*, în *chiste renale unilaterale* și în *cancerul renal*. Pretează la diagnostic diferențial cu *lobul drept hepatic* (neoplasm, chist hidatic), *neo de unghi colic drept* sau *stîng, splină mare*, o tumoră retroperitoneală sau neo de coadă de pancreas (în caz de tumoră stîngă).

Ambii rinichi sînt măriți de volum și palpabili în boala polichistică renală sau hepatorenală cînd asociază și chiste multiple hepatice. Rinichii apar boselați, neregulați, ușor sensibili, de consistență elastică.

Auscultația arterelor renale este obligatorie la o femeie tînără, hipertensivă, între 20—40 de ani sau la un bărbat hipertensiv trecut de 50 de ani. Trădează existența unei stenoze a arterei renale, fie prin *displazia fibromusculară* în varianta feminină, fie prin prezența unei *plăci de aterom* în varianta masculină. Stenoza generează un suflu sistolic care se aude anterior pe linia ombilico-costală (linia care unește ombilicul cu coasta a X-a), locul de ascultare fiind unirea treimii superioare cu cea mijlocie. La acest nivel se apasă treptat cu stetoscopul. Cînd suflul are o intensitate mare se aude și în loja lombară, în unghiul costovertebral.

Scanned with OKEN Scanner

Este uitat de *medicul generalist și de internişti*, întrucît consideră că — *proprietarii* și *beneficiarii* — *acestor organe sînt ginecologii, chirurgii* și *dermatologii*. Părere greșită, deoarece *internistul poate descoperi o malformație congenitală*, un *infantilism genital*, o *infecție sau o tumoră genitală*.

Malformațiile congenitale sînt *testiculul ectopic*, *fimoza*, *hipo-* și *epispadias*, afecțiuni rezolvate de urologi.

Infantilismul genital asociat cu *infantilism psihosomatic*, se întîlnește în *hipogonadism*, *insuficiență hipotalamohipofizară*, *hipotiroidia congenitală* și infantilă cît și în *cardiopatiile congenitale cianogene* ori în *anemiile hemolitice corpusculare*.

Infecția genitală descoperită prin inspecția glandului și labiilor sau a secrețiilor ureterale sau vaginale, poate pleda pentru un șancru *luetic*, o *gonoree* sau o *limfogranulomatoză benignă inghinală*. Se poate recunoaște o infecție banală de *tipul balanitei*, bartolinitei (la femeie).

Testiculul mare dureros poate pleda pentru un *seminom*, *orhiepididimită* sau un testicul mare în cadrul *unei leucemii acute* sau *boală Behçet*.

Varicocelul poate fi vechi — de ani de zile — și nu ridică probleme. În schimb, *varicocelul drept, apărut recent*, de 2—3 săptămîni, pledează pentru un *cancer renal și reclamă ecografie și urografie*, eventual *tomografie computerizată*.

Starea generală a bolnavului renal este apreciată prin inspecție și palpare, apreciind *grosimea pliului subcutanat*, *aspectul musculaturii*, *culoarea tegumentelor și starea de nutriție*.

În *litiaza renală* și *pielonefrite acute* starea generală a bolnavului este bună.

În *bolile renale cronice* însoțite de insuficiență renală starea generală este *deficitară*. Bolnavii au *deficit ponderal*, *piele uscată*, *descuamată*, *brumată din cauza precipitării cristalelor de acid uric* ; prezintă de asemenea *reducerea masei musculare*.

În *cancerul renal* există *poliglobulie reactivă*, bolnavii avînd un *facies pletoric*, *roșietic*. În general *cancerul duce* la o *slăbire progresivă*.

În *sindromul nefrotic pur* bolnavii sînt *palizi*, *buhăiți*, au *edem generalizat* pînă la *anasarcă*. *Cresc în greutate* prin retenția hidrosalină.

În *pielonefrita acută* și *abcesul perinefretic*, bolnavii prezintă semnele generale ale *infecției acute* — *febră*, *frisoane în repetiție*, *transpirație*, *alterarea stării generale*.

INFORMAȚII PARACLINICE

Pentru confirmarea unui diagnostic clinic și etiologic de boală renală apelăm la o serie de date complementare, oferite de :

— *teste curente* : sumarul de urină, proba Addis, dozarea produșilor azotați, ionograma serică și urinară ;

— *examene bacteriologice* : urocultură și antibiogramă, coloratia Ziehl-Neelsen, inoculare la cobai ;

Scanned with OKEN Scanner

— *teste imunologice* : dozarea Ig serice, electroforeza serică și urinară, fenotipul limfocitar, complementul seric ;

— *explorări funcționale* : proba Zimnițki, clearence-ul la creatinină, uree și P.A.H. ;

— *explorări grafice, imagistice* : ecografie, urografie, tomografie computerizată, scintigrafie și arteriografie selectivă ;

— *studiu histologic* : realizat cu ajutorul biopsiei renale.

Sumarul de urină, analiză *simplă și importantă,* deoarece ne oferă informații într-o serie de boli urogenitale și extrarenale. Pentru o analiză corectă recoltarea urinii se face după o *prealabilă toaletă genitală,* din *mijlocul jetului urinar.* Recoltarea se face într-un *vas curat* iar pentru *urocultură într-o eprubetă sterilă.*

Pentru *sedimentul urinar,* urina trebuie *examinată în stare proaspătă,* deci cît mai repede după emisie. Dacă nu se poate examina imediat, se adaugă o serie de conservanți. De pildă, se adaugă *1—2 g thymol,* 5—10 ml de *toluen sau xilen.* Dacă se practică *examenul bacteriologic* sau *se determină glicozuria* nu se folosesc *cloroformul* și *cianura de mercur* care distrug flora și dau rezultate false, dacă ne referim la glucoză.

Sumarul de urină oferă indicații cu privire la culoare, densitate, aciditate, prezența puroiului, albuminei, glucozei, pigmenților biliari și prezența celulelor în sedimentul urinar.

a. **Culoarea urinei.** Urina normală are la emisie o culoare *galben-deschis sau aurie,* fiind *limpede și transparentă.* Culoarea este dată de doi pigmenți produși de rinichi, *unul galben, numit urocrom* și *altul roșu, uroeritrina.* În IRC urina este *palidă, lipsind acești pigmenți.*

Culoarea variază cu regimul alimentar, efortul fizic, ingestia de medicamente și starea funcțională a rinichilor.

Astfel în *efort, regim sec* (carne, brînză), urina este mai închisă la culoare, *galben-aprins* sau *roșietică.* După *regim bogat în vegetale* și *ingestie mare de lichide* este de *culoare deschisă.*

Urina are o *culoare tulbure,* albicioasă la emisie sau după răcire, cînd conține o cantitate mare de urați, fosfați și oxalați. Pentru orientare ne stau la dispoziție cîteva probe simple, care pot fi efectuate în orice laborator :

— dacă se limpezește prin încălzire conține urați ;

— dacă are fosfați se limpezește prin adăugarea cîtorva picături de acid acetic ;

— cînd conține oxalați, limpezirea are loc prin adaos de cîteva picături de acid clorhidric.

Ca semnificație eliminarea acestor săruri este normală (așa-zisul „nisip urinar") sau patologică. Mulți subiecți elimină săruri fără să aibă o suferință renală. Sărurile pot sugera și existența unei litiaze renale, oxalice, urice sau fosfomagneziene.

Dacă după răcire urina se păstrează cîteva ore, devine tulbure, prin apariția unui nor fin numit *nubeculum urinae.* Este format din celulele descuamate ale căilor urinare și la femeie se adaugă celulele descuamate vaginale (aspect normal).

Urina, păstrată cîteva ore fără adaos de conservant, devine tulbure prin formarea de carbonat de amoniu, provenit din transformarea ureei sub acțiunea enzimelor secretate de flora microbiană de suprainfecție.

Scanned with OKEN Scanner

În cazuri patologice culoarea urinii se modifică prin prezența în urină a unor *pigmenți normali* sau *patologici* din sînge și prin *apariția puroiului.*

Pigmenții biliari. Bilirubina și urobilinogenul apar în urină în caz de icter și dau urinii o culoare galben-închis sau brună ca berea blondă sau brună. *Bilirubina directă* (BD) este produsul de conjugare a bilirubinei indirecte (BI) cu acidul gliouronic și apare în urină în *icterul hepatocelular, icterul colestatic intra- și posthepatic.*

Urobilinogenul este un produs rezultat prin acțiunea enzimelor bacteriilor intestinale asupra BD și reabsorbit pe cale enterohepatică. Apare în urină în *icterul hemolitic* și *hepatocelular.*

Bilirubina se pune în evidență cu *reactivul Gmelin.* Se pune urină într-o eprubetă și cu ajutorul unei pipete introducem la fundul ei 2—3 cm^3 de acid nitric nitros. La limita de separație apar o serie de *inele succesive de culoare verde, albastru și roșietic.* Inelul *verde indică bilirubina, celelalte sînt necaracteristice.*

Urobilina se pune în evidență prin *reacția aldehidică* descrisă de *Ehrlich.* Într-o eprubetă care conține urină proaspătă se pun cîteva picături din reactivul Ehrlich și urina capătă o culoare roșie intensă.

În **hematuria** *macroscopică* culoarea urinii este roșie-brună ca „pepsi cola". În *hematuria microscopică* urina are o culoare roșietică, mai închisă.

Hemoglobinuria definește prezența în urină a hemoglobinei sau a derivatelor ei — *mioglobina și methemoglobina.* Urina are o culoare *roșie-închisă* asemănătoare cu a băuturii răcoritoare *„pepsi cola".* Semiologii clasici au comparat-o cu vinul de Xeres și Porto, iar noi o putem compara cu „zaibărul oltenesc".

Hemoglobinuria apare în crizele *hemolitice din anemiile hemolitice corpusculare, din hemoglobinuria paroxistică a frigore, hemoglobinuria paroxistică nocturnă* și în *șocul transfuzional. Criza hemolitică* se traduce prin dureri lombare însoțite de febră, frison, urini ca „pepsi cola" și apariția subicterului sau icterului din a doua sau a treia zi de la debutul colicii renale. În *sedimentul urinar* nu se *constată hematurie.* Numai în caz de criză vasooccluzivă renală, care provoacă un infarct renal, apare *hematuria microscopică.*

Methemoglobinuria apare după intoxicații cu hidrogen arseniat, clorat de potasiu, anilină, fenol, toluen.

Mioglobinuria survine în cazul traumatismelor însoțite de zdrobiri musculare (vezi capitolul IRA).

În *pielonefrita acută,* culoarea seamănă cu *spălătura de carne.* În cistite și pielonefrite acute și cronice urina *este tulbure* și poate *conține puroi* (vezi piuria).

În *porfiria acută,* urina clară la emisie capătă o *culoare roșie* datorită oxidării și formării de porfirine sub influența *razelor ultraviolete* (fenomenul Wood).

Cînd urina la emisie *este clară* și după *expunere la lumină* devine *neagră* este *vorba de alcaptonurie.*

b. **Densitatea urinară** este o constantă funcțională de mare importanță și apreciază capacitatea de diluție și concentrare a rinichiului. Se măsoară cu urodensimetrul etalonat pentru temperatura de 15° (temperatura camerei de laborator).

Scanned with OKEN Scanner

În condiții normale densitatea variază în *limite mari*, între *1 001—1 030* și depinde de *regim* și *cantitatea de lichide ingerate*, subliniind supleţea funcţională a rinichilor.

Atît în stările fiziologice cît și în cele *patologice* densitatea variază invers proporţional cu volumul urinar. Astfel, în oligurie, urina are *densitate mare* iar în *poliurie densitate mică*. Excepţie face *diabetul zaharat*, unde poliuria este însoţită de o densitate mare. Se ştie că pentru fiecare 2 g% de glucoză eliminate în urină densitatea ei creşte cu o unitate (0,001). De asemenea, în caz de *proteinurii mari*, densitatea urinară creşte cu o unitate pentru fiecare 3 g% de proteine eliminate. În asemenea situaţii, pentru a afla densitatea reală, trebuie făcută această corecţie.

În *stări patologice*, densitatea se reduce proporţional cu reducerea numărului de nefroni. Deosebim astfel valori normale între 1 030—1 020 adică *normostenurie*.

Hipostenurie înseamnă valori între 1 018—1 012, numărul de nefroni funcţionali variind între 50—30%.

De *izostenurie* vorbim cînd densitatea este de 1 010, egală cu a plasmei deproteinizate, situaţie în care numărul de nefroni restanţi este de 25%.

Subizostenuria apare cînd densitatea este sub 1 008, variind în jurul cifrelor de 1 005—1 003, numărul de nefroni restanţi fiind aproape 10%.

Hipostenuria, izostenuria şi subizostenuria se întîlnesc în glomerulonefritele şi pielonefritele cronice ajunse în stadiul de IRC cu retenţie de substanţe azotate, uree şi creatinină. La o densitate spontană *de 1 025*, o *uree de 200 mg%* pledează pentru existenţa unei *azotemii extrarenale* şi nu pentru o *uremie*, aşa cum sînt tentaţi unii medici să eticheteze o asemenea stare patologică.

c. **Aciditatea urinei.** În mod normal urina are un *pH acid* situat *între 5,2—5,8*, fiind dat de eliminarea ionilor acizi, în special *fosfaţi şi sulfaţi monosodici* (PO_4H_2Na, SO_4HNa). Pentru determinare se folosesc benzi de hîrtie îmbibate cu indicatori, care dau în funcţie de *pH* diferite reacţii de culoare.

În condiţii normale *pH*-ul variază în *limite largi* între 5,2—8,4 în funcţie de *regimul alimentar, de efortul fizic*. În cazul unei alimentaţii mixte urina are un *pH mai ridicat*, situat între 5,8—6. În alimentaţia *bogată în proteine* şi în efort are un *pH acid mai scăzut*, între 5,2—5,4 iar în *alimentaţia vegetariană un pH alcalin* cu valori de 7—7,5.

În boli renale sau extrarenale urina *este acidă sau alcalină*. În *glomerulonefrita acută este acidă*, în *pielonefritele acute şi cronice este alcalină*. În *acidocetoza din diabetul zaharat este acidă*.

d. **Piuria** defineşte prezenţa puroiului în urină şi poate fi *microscopică* sau *macroscopică*. În *piuria microscopică* se găsesc în sedimentul urinar numeroase *leucocite polinucleare, celule epiteliale şi floră grampozitivă sau negativă*. În *piuria macroscopică* urina este tulbure la emisie şi nu se clarifică după *acidifiere sau fierbere*.

Reacţia Donné ne permite să afirmăm dacă o *urină tulbure*, ca zeama de varză, conţine sau nu puroi. Se pune urina într-o eprubetă, se adaugă cîteva picături de *hidroxid de potasiu* şi apoi agităm eprubeta. Se formează o *serie de bule* care rămîn suspendate în urină. Astăzi s-a renunţat la această metodă fiind înlocuită de examenul microscopic al *sedimentului urinar — proba Addis şi de urocultură*.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru *originea piuriei*, se determină *proba Donné în cele 3 pahare*. Astfel *piuria inițială* apare *în prostatite, uretrite, piuria terminală în cistite acute și cronice, iar piuria totală în pielonefrite acute și cronice, pionefroză și tuberculoză renală*.

e. **Glicozuria.** Eliminarea glucozei prin urină poartă această denumire. În mod normal, glucoza filtrată glomerular se reabsoarbe la nivelul tubilor proximali prin *mecanism activ de Tmx* (transport maximal). Cînd cantitatea de glucoză filtrată depășește Tmx, glucoza apare în urină, așa cum se întîmplă în *diabetul zaharat*.

Prezența glucozei în urină se determină cu ajutorul *reacției Fehling* sau cu ajutorul unor *bandelete reactive* care poartă diverse denumiri: glucotest, clinistix, uristix, test glucose.

Glicozuriile sînt *accidentale* (trecătoare) și *permanente*. Cele *trecătoare* se întîlnesc în *stările de stress, infarctul de miocard*, în *accidente vasculare cerebrale* și în *ultimul trimestru de sarcină la primigeste*.

Glicozuriile permanente survin în *diabetul zaharat de tip I și II* și în *diabetul renal*. În prezența unei reacții pozitive pentru glucoză trebuie să excludem și *reacțiile fals pozitive* date de *eliminarea altor zaharuri* (fructoză, galactoză, levuloză) sau de prezența unor *substanțe reductoare* care apar după *tratamente prelungite* cu *vitamina C, Algocalmin, Alindor, Antidoren, acid nalidixic* și *tetracicline*.

Sedimentul urinar se obține prin centrifugarea urinei proaspăt emise timp de 3 minute la 1 400—1 500 turații/minut. Sedimentul obținut se pune între lamă și lamelă sau se colorează cu albastru de metil 1% sau cu May — Grünwald-Giemsa. Citirea de ansamblu se face cu *obiectivul mic*, iar cea de detaliu cu *obiectivul mare*. Se studiază *celulele epiteliale, hematiile, leucocitele, cilindrii, cristalele și flora microbiană*.

În mod normal în sediment se observă pe cîmpul microscopic *1—2 hematii, 3—4 leucocite, cîteva celule epiteliale* și *rare cristale*.

Celulele epiteliale sînt de diferite forme și provin din rinichi și căile urinare. Celulele care provin *din tubii renali* sînt *celule mici, rotunde sau poligonale*, cu nucleu mare și citoplasmă granulară și cu *incluziuni lipidice*, elemente care pledează în favoarea originii renale.

Celulele care provin din *căile excretoare* (vezică, ureter, bazinet) sînt *celule mari pavimentoase cu nucleu mic* sau *celule mici, fuziforme, cilindrice* și *cu nucleu mare*.

Leucocitele sînt *celule rotunde, sferice*, cu diametrul de 8—12 microni (dublu față de al hematiilor), *citoplasmă granulată și nucleu greu de distins*. În *urina acidă* (după adăugarea cîtorva picături de acid acetic 5%) *dispar granulațiile din citoplasmă și nucleul se vede mai bine*.

Hematiile sînt *celule mici, sub formă de disc, cu diametru de 6 microni*, avînd o *culoare galbenă*. *În urina acidă* și concentrată, devin *rotunde, incolore* și *cu margini crenelate*. Hematiile care trec *prin filtrul glomerular* sînt mici, crenelate, decolorate și *formează* adesea *cilindri hematici*.

Proba Addis-Hamburger este o metodă care măsoară cantitatea (debitul) de *elemente figurate eliminate în urină în timp de 1 minut*. *Tehnica*: Bolnavul urinează dimineața la trezire și rămîne în pat timp de 3 ore, după care-și golește vezica, recoltînd întreaga cantitate de urină. Se determină volumul exact. Din această cantitate se iau 10 ml și se centrifughează 5 minute cu 2 000 turații/minut. Se decantează

Scanned with OKEN Scanner

9 ml, restul de 1 ml se agită și se încarcă celula (camera) de numărat Thoma — Zeiss sau Bürker. Se numără celulele ca în hematologie și rezultatul se exprimă în numărul de celule/mm^3.

Cum se calculează : de pildă se găsesc 1 000 celule pe cm^3, număr care se împarte la 10, deoarece am concentrat urina de 10 ori. Deci, urina conține 100 celule. Apoi se raportează rezultatul pe minut, înmulțind numărul de celule pe mm^3 cu volumul/minut.

Se consideră ca valori normale un debit de *0—1000 hematii pe minut, de 0—2000 leucocite/minut și 1—3 cilindri/minut.*

Hematurie semnificativă se consideră atunci cînd numărul de hematii este de *mii, zeci și sute de mii* și are *originea prerenală, renală* și *postrenală* (vezi cauzele hematuriei). Ea poate fi izolată sau asociată cu proteinurie și retenție de produși azotați.

Leucocituria semnificativă este tot de ordinul *miilor și zecilor de mii* și denotă o *pielonefrită acută* sau *cronică, o pielocistită* sau *o tuberculoză renală.*

Cilindrii urinari. Sedimentul urinar poate să conțină cilindri. Semiologic sînt definiți ca *formațiuni* relativ *cilindrice, alungite, bine conturate și cu margini rotunjite* care se *formează în lumenul tubilor renali. Sînt celulari,* formați prin agregarea și aglomerarea tubulară a *hematiilor, leucocitelor* sau *celulelor epiteliale. Cei acelulari* sînt formați prin coagularea și precipitarea *proteinelor* sau *lipoizilor* care apar în *tubii renali.*

Nu li se mai acordă mare importanță decît atunci cînd se elimină în număr mare — cu *zecile pe un cîmp microscopic. Cilindrii hematici* pledează pentru *leziuni glomerulare* iar cei *leucocitari* și *epiteliali* pentru *pielonefrite cronice.*

Cilindrii epiteliali sînt alcătuiți din *celulele epiteliale tubulare, descuamate și aglomerate.* Se întîlnesc în *tubulonefroze acute, necroza papilară din nefropatia diabetică* și în *pielonefritele acute și cronice.*

Cilindrii leucocitari sînt formați din *leucocite aglutinate și degenerate.* Predominența acestor cilindrii față de alte feluri de cilindri este unanim considerată ca semn important de *pielonefrită cronică.*

+ *Cilindrii hematici* sînt produși prin *agregarea și aglutinarea globulelor roșii în tubii renali,* avînd o *culoare galbenă.* Dacă staționează mai mult timp în tubii renali, *își pierd hemoglobina și se decolorează.* Survin în *glomerulonefritele acute și sindromul nefrotic impur.*

α *Cilindrii hialini* rezultă din *precipitarea proteinelor glomerulare și tubulare.* Sînt *alungiți, transparenți și omogeni.* Survin în *afecțiunile glomerulare însoțite de proteinurie.*

Cilindrii grăsoși sînt produși prin *precipitarea lipoizilor* și *conțin picături de grăsimi* neutre care se colorează în *roșu cu Sudan III.* Sînt caracteristici *sindromului nefrotic pur.*

α *Cilindrii granuloși* au compoziție mixtă. Sînt formați prin *gelificarea granulară* a proteinelor și *degenerescența granulară a leucocitelor, hematiilor și celulelor epiteliale.* Se întîlnesc în *glomerulonefrita acută* cu evoluție *galopantă* și în *glomerulonefritele cronice avansate.*

Cilindrii ciroși sînt formațiuni *refringente, omogene, de culoare gălbuie și alcătuiți din muco și lipoproteinele care iau naștere* în urma unui *proces degenerativ al celulelor descuamate.* Se găsesc în bolile renale cronice aflate în stadiul de IRC.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul bacteriologic este *calitativ și cantitativ*. Examenul *calitativ* se face prin studiul sedimentului urinar și colorarea cu *albastru de metil, Giemsa* sau *Gram*. Multe sau numeroase *celule epiteliale, leucocite și flora microbiană Gram negativă sau pozitivă*, pledează pentru o *infecție urinară* al cărei sediu trebuie precizat, în contextul datelor clinice și paraclinice.

Urocultura și *numărătoarea germenilor* reprezintă o metodă *cantitativă prețioasă*. Recoltarea urinei se face după toaletă genitală și din mijlocul jetului urinar în eprubete sterile. Ca medii de cultură se folosesc *medii cu geloză* sau *medii cu geloză și sînge*.

Numărătoarea coloniilor se execută în *cutii Petri*. Din urina proaspăt emisă se fac diluții de 1/100 din care se pipetează 0,1 ml urină care se amestecă cu 9,9 ml ser fiziologic steril și din aceasta 0,1 ml se pun într-o cutie Petri peste care se adaugă 10 ml geloză. Se incubează la termostat timp de 24 de ore și a doua zi se numără coloniile.

În mod normal *urina este sterilă* sau se elimină *în cadrul funcției de apărare a rinichiului pînă la 100 000 germeni/ml*. La această cifră poate fi vorba și de o suprainfecție a urinei.

Trei uroculturi repetate care conțin *mai mult de 100 000* germeni/ml au *semnificație patologică* și pledează pentru o *pielonefrită acută sau cronică*.

Bacilul Koch, bacil acido- și *alcoolo-rezistent*, poate fi pus în evidență prin *colorație Ziehl Nielsen*, prin cultură pe *mediul Löwenstein* sau prin *inoculare în glanda mamară la cobai*.

Antibiograma studiază *sensibilitatea germenilor la antibiotice*. Condiția care se impune constă în testarea la *chimioterapice* (sulfamide, Biseptol, Negram), la *antibiotice de elecție* (Ampicilină, cefalosporine, Oxacilină, Meticilină, Carbenicilină), la *antibiotice de rezervă* (Gentamicină, Kanaminică, Streptomicină). *Clorocidul* este un medicament de *excepție* fiind medulo-toxic și se elimină pe cale urinară în *stare inactivă*.

Proteinuria reprezintă eliminarea de proteine prin urină. Brigth (1827) este primul care a stabilit o legătură între *proteinurie și leziunile renale*.

Clasificarea proteinuriilor. După mecanismul de apariție deosebim mai multe tipuri :

1. *Proteinurii fiziologice*. Se admite astăzi că rinichiul elimină între 30—250 mg proteine pe 24 ore, care nu se pun în evidență cu acid sulfosalicilic.

2. *Proteinurie ortostatică* întîlnită la subiecții *tineri, longilini, astenici, purtători de lordoză*. Proteinuria *apare în cursul zilei* și *dispare în timpul nopții*. Mecanismul nu este elucidat. Unii autori consideră că se datorește unui *deficit de irigație renală* prin comprimarea pediculului vasculo-nervos în această poziție. Proteinuria apare după 1—2 ore de stat în picioare și nu este însoțită de hematurie, leucociturie, hipertensiune sau anomalii urografice. *Dispare* în cursul vieții o dată *cu dezvoltarea musculaturii lombare și ștergerea lordozei*.

3. *Paraproteina urinară* sau *proteina* M este o proteină plasmatică care se poate descoperi în *mielomul multiplu*, în *amiloidoza renală* și mai rar în *boala Waldenström*. Este o *proteină termolabilă* descrisă de *Bence Jones* care precipită prin încălzire la 40—60°, se dizolvă dacă se

Scanned with OKEN Scanner

ridică temperatura și precipită din nou la răcire. *Electroforeza și imunoelectroforeza serică și urinară* arată că este o IgG sau IgA care conține *lanțuri ușoare kappa sau lambda*. De notat că *proteine termolabile policlonale* care conțin lanțuri kappa sau lambda pot apărea în nefropatii cronice aflate în stadiul de insuficiență renală manifestă.

4. *Proteinuriile glomerulare* sînt selective și neselective. Cînd conțin *albumine* vorbim de *proteinurii selective*. Proteinuriile fiziologice și cele patologice întîlnite în *glomerulonefrite* și în *nefroza lipoidică* sînt *proteinurii selective*. Dacă *peretele glomerular* este profund alterat proteinuria conține și cantități importante de *globuline* (fracțiuni globulinice) situație în care vorbim de *proteinurii neselective*. *Selectivitatea* sau *neselectivitatea* proteinuriei poate fi *analizată prin electroforeza urinară*. Se mai poate aprecia comparînd *clearence-ul urinar al IgG și al transferinei*. Dacă raportul între cele două clearence-uri este scăzut proteinuria este selectivă. Dacă este mare, proteinuria este neselectivă.

5. *Proteinuria tubulară* se datorește unui *defect* în reabsorbția la nivelul tubilor renali proximali a proteinelor cu greutate moleculară mică, care în mod normal sînt filtrate de membrana glomerulară. Se pot identifica și doza în urină mai ales *lyzozimul* și *beta$_2$ microglobulina*. Proteinuriile tubulare se evidențiază prin *electroforeză pe gel de amidon, obținînd un traseu caracteristic*.

Proteinuriile tubulare se observă în afecțiunile renale care interesează *tubii proximali* cum sînt : *pielonefritele cronice, pielonefritele cu pierdere de potasiu* și în faza de reluare a diurezei în cazul IRA.

Tehnici de cercetare și dozare a proteinuriei :

1. Există multe tehnici pentru evidențierea și dozarea proteinuriei. In mod curent, în străinătate, se folosesc bandelete impregnate cu *albastru de bromphenol*. În prezența proteinelor, aceste bandelete introduse în urină își schimbă culoarea, *din galben, în verde*. Este un test sensibil care evidențiază și proteinuria fiziologică, și de aceea trebuie să recurgem și la dozarea proteinelor sau la electroforeza urinei. Este un *test calitativ de detectare a proteinuriei*.

2. Un alt procedeu de *dozare calitativă a proteinuriei* este proba cu *acid sulfosalicilic*. Într-o eprubetă cu urină se adaugă cîteva picături de acid sulfosalicilic. În prezența acestui acid are loc o precipitare a proteinelor sub formă de *nor fin alburiu, de flocoane* sau *de precipitat* care se depune la fundul eprubetei.

3. *Determinarea cantitativă* a proteinelor se face cu *albuminometrul Esbach*. Este o eprubetă cu două gradații U (urina) și R (reactiv). Pînă *la gradația U* se toarnă o cantitate din urina recoltată pe 24 de ore, iar pînă la gradația R se adaugă reactivul Esbach (o combinație de acid acetic și acid picric). Se păstrează la temperatura camerei timp de 24 de ore și rezultatul se citește pe scara eprubetei în g‰.

În fața unei *proteinurii dovedite calitativ*, medicul este obligat să facă următoarele probe :

1. *Să determine proteinuria pe timp de 24 ore ;*
2. Dacă subiectul este *sub 20 ani* se practică *proba ortostatică ;*
3. *Se măsoară T.A.*, se practică *proba Addis*, se dozează *produșii azotați* și se face *electroforeza urinară ;*

Scanned with OKEN Scanner

4. La nevoie se practică o *urografie pentru* a descoperi *malformații congenitale ;*

5. La un subiect de *peste 50 de* ani se practică *proba Bence Jones, electroforeza serică* și *urinară.*

Electroforeza serică și urinară. Se poate apela la aceste metode mai ales în *sindromul nefrotic pur sau impur de cauze renale și extrarenale,* în *mielomul multiplu, în macroglobulinemia Waldenström, nefropatiile din leucemii și bolile limfoproliferative.* Se pot decela ușor și proteinuriile tubulare întîlnite în bolile arătate mai sus.

De pildă în *sindromul nefrotic,* în plasmă, scad fracțiunile albuminice (albuminele transportoare de metale), cresc *alfa$_2$ macroglobulina și alfa$_2$ lipoproteina.* În electroforeza urinară se constată diversele fracțiuni albuminice. În sindromul nefrotic impur se pot decela și diverse fracțiuni globulinice.

Dozarea produșilor azotați — *ureea și creatinina.* Acești produși sînt indicatori clasici în explorarea funcției renale și fac parte din analize curente, de rutină, care se cer oricărui pacient. Valorile normale ale ureei sînt de *20—40 mg%* și sînt condiționate atît de formarea cît și de eliminarea ei prevalentă prin *filtrare glomerulară* și parțial prin *reabsorbție la nivelul tubilor colectori* în funcție de raportul Na/uree intra- și peritubular. Valoarea ureei urinare este de 10—20 g/24 ore.

Azotul neproteic din plasmă este format din *azotul ureic,* cam 50%, iar restul din *creatină, creatinină, amoniac* și *acizi aminați,* reprezentînd azotul neureic.

Ureea este un produs principal al *metabolismului proteic* și este *influențată de factori multipli : aportul proteic, catabolismul și anabolismul proteic,* care este *controlat de hormonii tiroidieni, somatotropi, insulină, de corticoizi și hormonii sexuali. Catabolismul proteic* este influențat de stress, intervenții chirurgicale, traumatisme severe și arsuri întinse.

Creșterea ureei sangvine recunoaște *cauze prerenale, renale și postrenale.*

Între *cauzele prerenale* amintim *pierderile de lichide pe cale vasculară, gastrointestinală* și *cutanată.* Este vorba de *hemoragii externe, interne, diaree și vărsături, arsuri întinse.* În această situație *scade volumul sangvin, scade filtrarea renală și I.R.* (insuficiența renală) are *alură acută* (azotemie extrarenală).

Cauzele renale sînt reprezentate de *leziunile renale* și *interstițiale : glomerulonefrite acute și cronice, sindromul nefrotic impur, pielonefrita cronică, nefropatiile mielomatoase, nefropatiile din leucemii și limfoame maligne, nefroangioscleroza benignă și malignă.* În aceste suferințe *I.R. are alură acută sau cronică.*

Cauzele postrenale sînt realizate de *uropatiile obstructive* prin calculi, cancer de prostată, de vezică urinară sau ruptura de vezică urinară.

Creatinina este un produs al *metabolismului muscular. Concentrația sangvină* este independentă de *metabolismul proteic* și din acest motiv *este un indicator mai sensibil al funcției renale decît valoarea ureei, a acidului uric.* Creatinina este un *indicator al filtrării renale* și *metabolismului muscular,* în vreme ce *ureea este un indicator al metabolismului proteic,* al *filtrării și reabsorbției glomerulare.*

Scanned with OKEN Scanner

Valorile normale ale *creatininei sînt între 0,6—1,2 mg%*. Creşterea peste 3 mg are *semnificaţie patologică*. Există o oarecare corelaţie între numărul de *nefroni restanţi* şi *valorile serice ale ureii şi creatininei*.

Astfel, în IRC, cu *50% nefroni restanţi*, valoarea ureei este de *0,80 mg, iar a creatininei de 3 mg. La 25% nefroni restanţi, valoarea ureei creşte de 2 ori* (la 1,6 g) iar a *creatininei la 12 mg%* (creşte de aproape 4 ori faţă de valoarea de 3 mg, cînd nefronii sînt reduşi la jumătate).

Creatinina serică scade în bolile musculare însoţite de atrofie musculară cum este *dermatomiozita*.

Acidul uric este produsul final rezultat din *catabolismul purinelor* şi are două componente. *Cea endogenă* este rezultată din metabolismul *acizilor nucleici*. Aşa se explică de ce *hiperuricemia* apare în bolile mieloproliferative. În *guta primară hiperuricemia* are la bază atît *defecte în enzimele care controlează metabolismul acizilor nucleici* cît şi *deficite în reabsorbţia tubulară a acidului uric*. *Componenta exogenă* rezultă din *catabolismul purinelor* introduse o dată cu alimentaţia. În IRC avansată cresc şi *valorile acidului uric*.

În urină *acidul uric* se elimină în cantităţi care variază între *300 şi 700 mg/24 ore*. Eliminările urinare cresc în *litiaza urică*, în *bolile mieloproliferative*, facilitînd formarea de calculi alcătuiţi din *uraţi de Na*.

Ionograma plasmatică şi urinară. Determinarea electroliţilor în plasmă şi urină are importanţă în diagnosticul şi tratamentul IRA şi IRC cît şi în alte boli.

În IRA se constată *hiperpotasemie, hipocloremie, hiponatremie de diluţie, hipocalcemie şi hipermagneziemie*. Acidoza metabolică agravează hiperpotasemia.

În IRC descoperim *hiponatremie şi hipocloremie* (prin aport redus de sare), *hipokaliemie, hipocalcemie* şi *hiperfosfatemie*. *Hiperkaliemia* apare în stadiile *înaintate ale IRC*. În *pielonefrite* cu *pierdere de sare şi potasiu apare hiponatremia şi respectiv hipokaliemia*.

Valorile normale ale electroliţilor în plasmă în mEq/l

CATIONI +		ANIONI −	
Na	142 mEq	Cl	100 mEq
K	5 mEq	CO_3H	27 mEq
Ca	5 mEq	PO^4H	2 mEq
Mg	3 mEq	SO^4	1 mEq
		Acizi organici	6 mEq
		Proteine	16 mEq

Valorile normale ale electroliţilor în urină în mEq/l

CATIONI +		ANIONI −	
Na	120—190 mEq	Cl	120—190 mEq
K	40— 50 mEq	PO_4H	25— 30 mEq
Ca	7— 10 mEq	SO_4	20— 30 mEq
Mg	8 mEq		

Scanned with OKEN Scanner

Echilibrul acido-bazic. Rinichii asigură *eliminarea acizilor fiçşi* cum sînt : *ionii de fosfaţi şi sulfaţi,* aduşi prin alimentaţie sau rezultaţi din metabolismul celular. *Fosfaţii şi sulfaţii acizi disodici* (PO_4HNa_2 şi SO_4HNa_2) care sînt acizi slabi avînd un singur ion de H^+ sînt filtraţi şi eliminaţi prin urină sub formă de *fosfaţi şi sulfaţi acizi monosodici* (PO_4H_2Na şi SO_4H_2Na), *acizi mai puternici* avînd 2 ioni de H^+. *Excesul de ioni de* H^+ din plasmă, eliminat pe cale urinară este de 50—100 mEq/24 ore.

Rinichiul intervine în *controlul echilibrului acido-bazic* prin schimb de *ioni secretaţi de tubii renali. Monedele de schimb pe „piaţa urinară" sînt ionii de* H^+, ionii *de* K^+ şi *de amoniac secretaţi de celulele tubulare.* Se cunosc trei mecanisme de pompă prin care rinichiul face acest schimb ionic pentru a menţine un *p*H plasmatic în jur de 7,4 şi un *p*H urinar care variază între 5,2 şi 8 în funcţie de cantitatea de acizi fiçşi eliminaţi :

1. *Reabsorbţia de bicarbonaţi.* În celulele tubulare *anhidraza carbonică* produce din combinarea CO_2+H_2O acid carbonic — CO_3H_2 — care disociază în $CO_3H^-+H^+$. Ionul de H^+ este excretat în tubii renali şi este schimbat cu Na^+, care este reabsorbit, formînd CO_3HNa care trece în sîngele peritubular. Schimbul ionului de H^+ se face cu sodiul aflat în CO_3HNa filtrat pe cale glomerulară.

2. *Excreţia de acizi slabi. Sulfaţii şi fosfaţii disodici* aflaţi în plasmă sînt *filtraţi glomerular.* Transformarea acestor *acizi fiçşi nevolatili* în acizi *monosodici* are loc tot prin *schimb între ionul* H^+, Na^+ sau K^+ contribuind la *neoformarea de bicarbonaţi,* menţinînd *p*H-ul alcalin de 7,4 al sîngelui.

$PO_4HNa_2+H^+ \rightarrow PO_4H_2Na+Na^+$. Sodiul rezultat se combină cu CO_3H^- pentru a forma CO_3HNa care se reabsoarbe în vasele peritubulare.

3. *Excreţia de ioni de amoniu.* La nivelul celulelor tubulare se formează amoniacul rezultat din *desfacerea glutaminei sub acţiunea glutaminazei.* Rezultă acid glutamic şi NH_3 *care se secretă în lumenul tubular unde se uneşte cu un ion de* H^+ *formînd* NH_4^+. La rîndul său NH_4^+ se uneşte cu *ionul de* Cl^-, din NaCl filtrat, *formînd* NH_4Cl care se elimină. De asemenea se poate lega cu *fosfaţii şi* Mg^{++}, formînd *fosfaţi amoniaco-magnezieni* care se elimină urinar. În urina alcalină poate precipita şi forma *calculi fosfo-amoniaco-magnezieni.*

Metode de clearence. Aceste metode explorează *filtrarea glomerulară şi funcţia de secreţie tubulară.* Dacă se alterează *funcţiile glomerulare,* cum este cazul *glomerulonefritelor,* se tulbură *filtrarea glomerulară.* Dacă *se alterează funcţiile tubulare,* ca în *pielonefrite* sau în *nefropatii interstiţiale,* se tulbură *funcţiile de reabsorbţie selectivă şi secreţie activă ale tubilor renali.*

Prin noţiunea de *clearence* (cuvînt englezesc care înseamnă *a epura, a curăţi*) se înţelege *capacitatea rinichiului de a epura din sîngele care circulă prin rinichi o serie de substanţe exogene sau endogene.* Aceste substanţe trebuie să îndeplinească nişte condiţii : să fie *filtrate glomerular* şi parţial *reabsorbite tubular ; filtrate glomerular şi excretate prin tubi ; să nu se fixeze pe hematii ; să nu fie metabolizate sau fixate pe proteinele plasmatice.*

Definiţie. Clearence-ul unei substanţe reprezintă raportul între *concentraţia unei substanţe eliminate pe cale urinară în unitatea de timp şi concentraţia plasmatică a acestei substanţe. Rezultă din formula* $C = \frac{U \times V}{P}$,

Scanned with OKEN Scanner

unde C este clearence-ul ; U = concentrația substanței eliminate prin urină ; V = debitul urinar în ml/minut ; P = concentrația plasmatică a substanței.

Pentru determinarea unui *clearence corect* bolnavul trebuie să stea în repaus la pat timp de o oră, să evacueze complet vezica înainte de începerea probei, să bea cu 1—2 ore înainte 400—600 ml de apă, pentru a se asigura un *debit urinar de 1,5 ml/min.*

Clearence-ul glomerular. Se practică *clearence-ul creatininei endogene* sau se efectuează cu *insulină, manitol, substanțe care se filtrează glomerular* și *nu se absorb sau secretă tubular.* Valoarea normală este de 100—160 ml/minut.

Clearence-ul glomerular-tubular este *clearence-ul de uree,* substanță filtrată glomerular și reabsorbită parțial tubular. Valoarea normală este de 75 ml/min. *Clearence-ul fosfaților* este de 8—15 ml/min iar *al acidului uric de* 8 ml/min.

Clearence-ul tubular sau al fluxului plasmatic renal se obține cu *P.A.H.* (sarea sodică a acidului paraaminohipuric). Este o substanță care *se filtrează glomerular* la o singură trecere prin rinichi, *nu se absoarbe și se secretă tubular.* Valorile normale variază la bărbat între 600—700 ml/min și la femeie între 500—600 ml/minut.

Clearence-urile au valori scăzute în toate afecțiunile glomerulare și interstițiale ajunse în stadiul de *IRC latentă sau manifestă.* În clinică se obțin valori concordante cu *starea funcțională a rinichilor atîta vreme cît numărul de nefroni restanți variază între 75 și 30%.* În mod practic trebuiesc folosite pentru decelarea precoce a IRC. *În stadii avansate se obțin rezultate discordante mai ales cînd numărul nefronilor scade sub 25%.*

Explorarea radiologică a rinichilor se face prin *radiografie renală simplă, tomografie renală și urografie intravenoasă.*

Radiografia simplă trebuie făcută la un bolnav bine pregătit (în prealabil bine „degazat") radiologul avînd grijă să vadă dacă bolnavul are gaze, situație în care grafia nu trebuie făcută. Se practică în *poziții de față, de profil și ortostatism.* Dă informații referitoare la *volumul renal, la conturul rinichilor* și la *ptoza renală.*

Permite descoperirea *calculilor radioopaci,* de *fosfați, carbonați și oxalați de Ca, calculi de cisteină, calcifieri parenchimatoase* și *ganglionare post-tuberculoase.*

Tomografia oferă unele detalii privind *volumul, forma, conturul* și *omogenitatea umbrelor renale.*

Urografia intravenoasă se face cu *Odiston,* produs iodat, în concentrație de 30% și 75%. Se prezintă în fiole de 20 ml 75% pentru urografiile care se folosesc la adulți. Se ține cont de contraindicații și se face testarea la iod, ținînd seama de faptul că iodul este o substanță sensibilizată care produce *urticarie și șoc anafilactic.*

Se injectează i.v. 20—40 ml și se fac clișee repetate la 3, 6, 10, 15 și 25 minute. Uneori se poate prelungi timpul. Rareori recurgem și la administrarea în perfuzie a iodului.

Urografia este o metodă utilă care oferă informații urografice funcționale și morfologice :

— *Informațiile de ordin morfologic* se referă la *volumul rinichiului,* la *întinderea parenchimului renal,* la *forma și mărimea calicelui* și a *bazinetului,* la *forma și traiectul ureterelor* și la *forma vezicii urinare.*

Scanned with OKEN Scanner

1. *La nivel renal* evidențiază *malformațiile congenitale : rinichi unic, rinichi dublu, rinichi în potcoavă, rinichi multiplu, rinichi mic congenital. Descoperă bazinet dublu, ureter dublu.*

2. *La nivel pielocaliceal* descoperă *dilatații, hidronefroză, litiază, tuberculoză și cancere pielorenale.*

3. *La nivelul ureterului* descoperă *ureterul dublu, cudurile uretrale, pensarea joncțiunii pielocaliceale, stenozele și dilatațiile ureterale, prezența calculilor, a tumorilor și a compresiunilor din zona retroperitoneală.*

4. *La nivelul vezicii urinare* descoperă *forma, volumul vezicii* și *prezența calculilor și tumorilor.*

— *Informațiile funcționale* se referă atît la *rapiditatea sau la întîrzierea secreției* cît și la modificările *în intensitatea opacifierii umbrelor renale.*

A. Astfel, *întîrzierea unilaterală* a secreției se poate datora unui *obstacol pe căile de excreție* sau unei *stenoze a arterei renale* care reduce perfuzia rinichiului.

Întîrzierea bilaterală se datorește unui *obstacol bilateral* sau unui *deficit de hidratare a bolnavului.*

B. *Creșterea umbrelor renale* unilateral apare în *stenoza de arteră renală.* Diminuarea *unilaterală* apare în caz de *obstacol* (calcul) iar cea *bilaterală* în cazul *bolilor renale cronice,* cînd rinichii *sînt micșorați de volum* sau cînd bolnavul este *bine hidratat* (atenție la încărcarea cu apă).

C. *Evacuarea substanței* se face *rapid* în caz de *hipotonie pieloureterală* sau *întîrziat* în caz de *hipertonie pieloureterală* sau de *uropatie obstructivă.*

D. *Rinichiul mut funcțional,* tradus prin *lipsa de apariție a umbrei renale,* apare în caz de *obstrucție completă a ureterului,* în caz de *leziuni ale parenchimului renal* așa cum se întîmplă în *agenezia și aplazia renală, în hidropionefroză, tumori renale.* Uneori apare în cazul *colicii renale* prin mecanism reflex.

• **Cistografia și ureteropielografia retrogradă** sînt *manopere* care aparțin *urologului și se fac în colaborare cu radiologul* și sub protecție de antibiotice.

• **Ecografia renală** este o *metodă neinvazivă* care aduce informații rapide și utile privind *volumul renal, grosimea corticalei, dilatațiile pielocaliceale semnificative* (obstacol pe ureter), *prezența calculilor caliceali și bazinetali, descoperirea tumorilor solide* (cancer renal) și a *tumorilor cu lichid* (chiste unice, multiple, rinichiul polichistic). De asemenea, dă relații cu referire la prezența *tumorilor retroperitoneale* care *deplasează sau comprimă rinichiul, bazinetul și traiectul ureterului.*

• **Tomografia computerizată** este indicată în descoperirea *tumorilor renale și bazinetale,* oferind date asupra localizării și extinderii lor.

Rezonanța magnetică oferă de asemenea indicații prețioase în diagnosticul tumorilor renale și bazinetale.

Arteriografia renală selectivă se efectuează pe cale femurală retrogradă, după tehnica Seldinger. Este indicată în descoperirea stenozei arterei renale de natură congenitală sau ateromatoasă.

Puncția biopsie renală se face pe cale *transcutanată,* sub anestezie locală, cu ajutorul unor ace speciale, *după reperarea rinichiului sub ecran ecografic.*

Puncția renală este indicată mai ales în *glomerulonefrite,* în *sindromul nefrotic* de cauză renală sau extrarenală, în amiloidoza renală și mai rar în pielonefritele cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Fragmentul prelevat este examinat în microscopia optică cu *tehnici de imunofluorescență* și uneori cu *ajutorul microscopului electronic.*

Contraindicațiile punctiei biopsie sînt *rinichiul unic, rinichiul malformat, rinichiul ectopic, sindroamele hemoragipare* și *hipertensiunea arterială malignă.*

Accidentele biopsiei sînt rare și se traduc prin *hematoame perirenale, hemoragii intrarenale cu hematurii.* Din aceste *motive,* după efectuarea biopsiei, bolnavul va sta spitalizat și supravegheat 48 de ore.

Informațiile paraclinice cu suport biologic, imagistic și bioptic sînt solicitate de medic în raport cu datele clinice.

Tablou sinoptic nr. 2

Bolnavul renal : informații biologice și imagistice

BOLNAVUL RENAL

INFORMAȚII BIOLOGICE

- Semne de infecție
  - — febră, VSH mare, leucocitoză cu neutrofilie
- Sindrom urinar
  - — modificări de culoare a urinei date de sînge, pigmenți biliari, porfirine, medicamente
  - — proteinurie selectivă sau neselectivă
  - — hematurie, leucociturie, cilindrurie la proba Addis
  - — urocultură semnificativă 10^5 germeni/ml urină
- Sindromul biologic :
  - — dozare de uree, creatinină, electroliți
  - — dozare de IgG, IgA, IgM, complement seric
  - — fenotipizare limfocitară

INFORMAȚII IMAGISTICE

- R-grafie renovezicală pe gol
  - — calcul radioopac
- Urografie cu Odiston
  - — volumul renal, excreție renală, modificări de calice și bazinet
  - — calculi în bazinet și ureter
  - — tumori renale, tuberculoză renală, pielonefrită cronică
  - — malformații congenitale, rinichi dublu, în potcoavă, ureter bifid
- Ecografie — volum renal, dilatații pielocaliceale, calculi, tumori solide și lichide
- Tomografie computerizată
  - — localizarea și extinderea tumorilor renale
- Arteriografie selectivă
  - — stenoză de arteră renală
- Biopsie renală dirijată
  - — glomerulonefrită, sindrom nefrotic, tumori

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE RENALE MEDICALE

Bolile renale frecvent întîlnite în practică sînt : *pielonefritele, cistitele, litiaza renală* urmate de *glomerulonefritele acute și cronice, sindromul nefrotic, cancerul renal* și de *anomalii congenitale* cum sînt *rinichiul polichistic, chisturile renale solitare sau multiple, ureterul și bazinetul bifid* și altele.

Terapeutic, unele au un *caracter strict medical* și se adresează internistului, altele un *caracter medico-chirurgical* și se rezolvă de către *internist și urolog*.

Glomerulonefritele acute sînt afecțiuni *glomerulare difuze sau focale* și au mecanisme patogenice diferite. *Cele focale* cu *mecanism toxiinfecțios*, traduse mai ales prin hematurie moderată, se întîlnesc adesea în orice boală infectocontagioasă. *Cele difuze au patogenie autoimună.*

GLOMERULONEFRITE ACUTE DIFUZE

Definiție

GNA sînt *boli imunologice*, caracterizate histologic prin *leziuni glomerulare exsudativ proliferative*, iar clinic prin *edem, hipertensiune arterială, proteinurie și hematurie*. Se întîlnesc în cursul *infecțiilor streptococice, virale* sau apar în cursul *vasculitelor autoimune* din *purpura vasculară*, din *bolile de colagen cu evoluție acută* (în special LED și PAN).

Etiopatogenie

Leziunile glomerulare și uneori tubulare sînt *expresia unei reacții hiperergice de tip II sau III*. În prima, este vorba de formarea unor *anticorpi antimembrană bazală* (Atc antiMB), în a doua de *formarea și depunerea complexelor imune Atg-Atc* (antigen-anticorp) *în glomeruli*.

Reacția hiperergică, autoagresivă, este declanșată de o *infecție streptococică sau virală*. Tipurile de streptococ beta hemolitic cele mai sensibilizante pentru rinichi sînt *A 12, A 1, A 2, A 25*. *Infecția streptococică* de tip *angină acută, scarlatină, erizipel, piodermite, furuncule, focare dentare, precede cu 2—3 săptămîni debutul clinic al bolii*. Este perioada *de sensibilizare, de imunizare* și *antrenare a sistemului imunocompetent cu formare de anticorpi anti MB și complexe imune cu rol patogen*. Virusurile nu sînt bine identificate, dar se cunoaște *GNA Berger* care apare după infecții *virale pulmonare și enteroviroze, GNA provocate de virusul hepatitei B* și *virusul mononucleozei infecțioase*.

Întrebările care se ridică sînt : De ce numai o parte din bolnavii care fac infecții streptococice sau virale fac glomerulonefrite ? De ce alții fac

Scanned with OKEN Scanner

reumatism articular acut sau cardită reumatică, iar din aceştia numai unii rămîn cu sechele valvulare ?

Răspunsul la ora actuală se referă la *terenul cu deficite congenitale sau cîştigate în apărarea autoimună, în cooperarea dintre macrofag şi limfocitele T şi B antigen reactive şi efectoare.* Se realizează anomalii în schimbul de informaţii antigenice cu apariţia de autoanticorpi. Ca dovezi în acest sens, avem la dispoziţie o serie de markeri genetici în sistemul HLA. *Bolnavii care fac GNA sînt purtători de antigene HLA* B_8, B_{12} şi DR_3.

Antigenele streptococice cu rol deosebit în patogenia unor boli umane (GNA, cardita reumatică, coreea, purpura vasculară) sînt *proteina M* şi *antigenele „cross"-reactive; polizaharidul C, glicoproteinele de membrană şi MAP* (componenta non tip specifică asociată proteinei M). Aceste antigene sînt asemănătoare cu *glicoproteinele din structura MB a mezangiului glomerular, a valvulelor cardiace, a proteinelor din membrana neuronilor din nucleii caudaţi.*

Streptococii de grup A prezintă şi *factorul Fc* (factorul de legare) pentru cuplarea cu *fragmentul Fc al lanţurilor grele ale Ig umane.*

Faţă de *aceste antigene* care condiţionează virulenţa streptococilor, *subiecţii cu deficite imunitare, fie umorale fie celulare, dezvoltă reacţii autoagresive* (fig. 2, A, B, C).

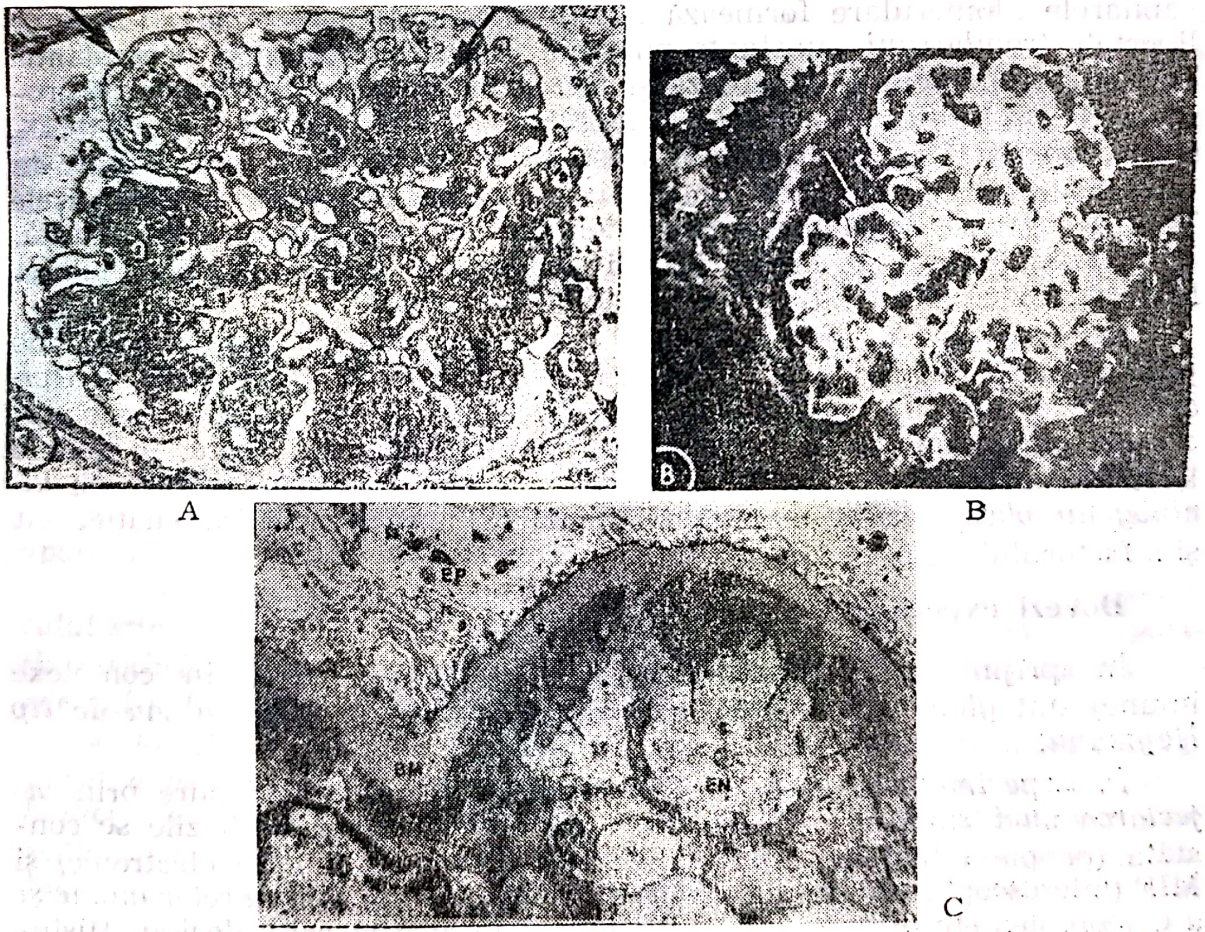


Fig. 2. A — aspecte microscopice în glomerulonefrita membranoproliferativă — depuneri de complexe imune la nivelul membranei bazale (după W. Flamenbaum şi R. J. Hamburger); B — glomerulonefrită membranoproliferativă — aspect în imunofluorescenţă (după W. Flamenbaum şi R. J. Hamburger); C — aspecte electronomicroscopice în glomerulonefrita membranoproliferativă, MB = membrana bazală; EP = celule epiteliale; EN = celule endoteliale (după W. Flamenbaum şi R. J. Hamburger)

Scanned with OKEN Scanner

Fiziopatologic. Procesul imunoreactiv se desfășoară schematic, și în scop didactic enumerăm 4 etape :

I. *Etapa de formare și depunere* în rinichi a complexelor imune sau a Atc în MB. Anticorpii se depun în glomeruli fie *subendotelial*, fie *între podocite și MB*, fie *în lamina densa a MB, în mezangiu* sau *chiar în MB* a *capsulei Bowmann* sau *în MB a tubilor contorți proximali sau distali. Anticorpii sau complexele imune pot fi dovedite cu ajutorul imunofluorescenței.* Apar sub forma unor *depozite lineare sau granulare, de-a lungul versantelor MB sau în interiorul MB* (laminei densa).

A II-a etapă — de activare și mobilizare — celulară, constă în *fixarea* C_3 pe complexele imune sau de Atc pe MB, moment în care prin *procese biochimice puțin cunoscute* se eliberează factori *chemotactici, mobilizatori* pentru *neutrofile, trombocite* și *eozinofile.* Aceste celule sînt mobilizate la locul țintă din structurile glomerulare.

A III-a etapă (de eliberare a peptidelor și lipidelor vasoactive) este realizată de *fagocitarea complexelor imune* de către *granulocite* și *macrofage*, cu eliberarea de *enzime lizozomale și leucotriene. Enzimele lizozomale măresc porii M.B., fenestrează capilarele* și *permit pierderea de hematii și proteine.* Apare *proteinuria și hematuria. Leucotrienele eliberate* de granulocite *produc vasoconstricție* urmată de *ischemie și secreție de renină, angiotensină-aldosteron. Trombocitele aglutinate* care apar în capilarele glomerulare formează cu fibrinogenul *microtrombi.* Pun în libertate *tromboxani*, substanțe puternic vasoconstrictoare și ischemiante. Totodată trombocitele eliberează și *factorul mitogen* care stimulează procesul de *proliferare a celulelor endoteliale.* Limfocitele T_4 și T_8 (CD_4, CD_8) cooperează în mod sigur la acest proces imunologic, fapt dovedit de cercetările electronomicroscopice și cu anticorpi monoclonali. Limfocitele T_4 și T_8 *secretă limfokinele* care imobilizează macrofagele la locul țintă, cît și *limfotoxine* care aduc injurii capilarului și MB, conform teoriei limfocitotoxice directe sau dependente de anticorpi.

În etapa a IV-a, lezională, ca urmare a fagocitării complexelor imune prin acțiunea *enzimelor lizozomale, limfotoxinelor și a peptidelor și lipidelor vasoactive* iau naștere *leziunile glomerulare* care *stau la baza procesului anatomopatologic caracteristic glomerulonefritei acute.* În geneza leziunilor glomerulare se pare că mai intervin și *prostaglandinele și kininogenii plasmatici* — mediatori lipidici și proteici ai inflamației cît și a factorului mitogen trombocitar.

Dovezi experimentale

În sprijinul hipersensibilității imediate de tip III (prin complexe imune) sînt *glomerulonefritele experimentale de tip Massugi sau de tip Heymann.*

În experiment acut, nefrita Massugi este indusă la iepure prin *injectarea unei singure doze de albumină bovină.* După 6—8 zile se constată (pe piesa histologică) cu ajutorul ME (microscopului electronic) și MIF (microscopia prin imuno-fluorescență), *prezența complexelor imune și a C* (complementului) *seric* în *mezangiu* și în *spațiul subpodocitar.* Histologic se descoperă leziuni de *nefrită mezangio-proliferativă* sau *membranoasă.* La unele animale pot să apară și *leziuni inflamatorii de tip artrită, cardită și vasculită cu infiltrate limfoplasmocitare.* Prezența *hematuriei și a proteinuriei* în urina iepurilor este o altă dovadă a *leziunilor glomerulare.*

Scanned with OKEN Scanner

În experiment cronic, prin *administrarea repetată de albumină serică bovină* (BSA) *leziunile glomerulare* sînt *diferite* în funcție de *excesul de anticorpi sau de antigen. În exces de anticorpi* apar *leziuni de nefrită proliferativă*, iar în *exces de antigeni leziuni de nefrită membranoasă*. MIF descoperă depozite de *complexe imune în mezangiu și pe versantul subpodocitar* de MB.

În nefrita Heymann, șoarecii *imunizați cu triturate de celule epiteliale provenite din tubii proximali*, dezvoltă leziuni de *nefrită membranoasă*. MIF constată *depozite granulare de complexe imune și C în spațiul subpodocitar* (între podocite și MB). Studii recente sugerează că Atc (anticorpii) prezenți în complexele imune sînt rezultatul unei reacții autoimune față de antigenele din structurile glomerulare.

Ipoteza autoimunității celulare, consideră că limfocitele (L.T.) efectoare singure sau în cooperare cu *L.T. Killer sau cu macrofagele armate*, pot acționa asupra *celulelor mezangiale* sau *endoteliale* sau *podocitare* devenite *non self* prin fixare de antigene. *L.T. sensibilizate* și *macrofagele* pot acționa *citotoxic*, prin eliberarea de limfotoxine, respectiv monocitotoxine. Prin mecanism autoimun celular s-ar explica *glomerulita podocitară* și *leziunile din nefrita lupică*.

Ipoteza limfocitotoxică dependentă de Atc. Structurile glomerulare pot *deveni non self (prin fixarea de Atc*. Există la ora actuală multe dovezi că în nefrita experimentală intervine o reacție autoimună limfocitotoxică dependentă de anticorpi. *Experimental* s-a provocat la șobolani o *nefrită membranoasă, prin transfuzie de masă limfocitară provenită de la iepuri imunizați cu triturat de MB de șobolan*. S-a demonstrat că *serul antimacrofagic previne* instalarea *leziunilor glomerulare induse de transfuzia de limfocite sensibilizate* provenite de la șobolanii imunizați.

De asemenea, limfocitele provenite de la pacienți cu GNA (glomerulonefrită acută) induc leziuni, în culturi de țesut glomerular, similare cu cele umane.

Consecințele fiziopatologice și **implicațiile terapeutice** ale procesului imunolezional. *Ischemia renală* este principala consecință care declanșează *secreția de renină, angiotensină, aldosteron* ale cărei urmări sînt :

1. *Retenția hidrosalină, cu mărirea volemiei și apariția edemelor ;*

2. *Vasoconstricția arteriolelor cu mărirea rezistenței periferice și apariția hipertensiunii arteriale sistolodiastolice ;*

3. *Hipertensiunea realizează o creștere a postsarcinei pentru ventriculul stîng care poate ceda și astfel* se explică, *în formele severe, apariția insuficienței acute ventriculare stîngi tradusă prin astmul cardiac sau edemul pulmonar acut* (EPA).

4. *Pe plan terapeutic*, medicul va trebui să combată formarea și *depunerea de Atc antiMB sau complexe imune, prin administrarea de antibiotice. Penicilina* distruge sursa de antigene produsă de streptococii prezenți în amigdale. Se combate HTA prin *hipotensoare* și la nevoie *diuretice*. Se influențează procesul inflamator nespecific rezultat din mobilizarea neutrofilelor și limfocitelor prin *Fenilbutazonă* sau *Indocid*, pentru o perioadă de 1—2 săptămîni.

În formele cu evoluție severă, refractare la acest tratament, se caută să se influențeze *procesul trombotic* cu *antiagregante de tip Dipiridamol* și neapărat trebuie potolit *procesul autoimun* prin apelare la *Ciclofosfamidă* sau *Clorambucil*.

Scanned with OKEN Scanner

Anatomie patologică

Leziunile văzute la microscopul electronic (ME) și completate cu microscopia prin imunofluorescență (MIF), descoperă *leziuni proliferative difuze* sau *focale*, *leziuni membranoase*, *mezangioproliferative și membranoproliferative*.

Leziunile proliferative sînt **difuze și focale.** Cele difuze sînt endoteliale (din capilar) și epiteliale (din capsula Bowman). În *GNA* **proliferativă** (capilară sau endocapilară) *proliferează*, în mod prevalent, *celulele endoteliale*. Participă și o *proliferare redusă a celulelor mezangiale*. Cu ajutorul MIF se constată în *ansele capilare depozite granulare de IgA, IgG și* C_3.

În **forma epitelială sau capsulară** caracteristică GNA cu evoluție *rapidă* are loc o proliferare difuză a *celulelor epiteliale din capsula Bowmann*. Se formează în jurul glomerulilor adevărate semilune care distrug ansele capilare. ME și MIF descoperă în spațiul capsular și în capilarele glomerulare depozite de fibrină, IgG, C_3 și prezența macrofagelor, L.T. și L.B.

În **forma focală,** *leziunile proliferative interesează numai anumite anse din glomeruli,* altele rămînînd intacte. Aceste leziuni *sînt segmentare* și interesează glomerulii din zonele juxtamedulare.

În **formele proliferative difuze,** în ansele glomerulare, există *depozite de complexe imune,* de fibrină și agregate trombocitare. *Factorul mitogen* trombocitar stimulează proliferarea endotelială.

Forma mezangioproliferativă se caracterizează prin *proliferarea celulelor mezangiale* și o *sinteză crescută a matricei mezangiale*. Cu ajutorul ME și MIF s-au identificat două tipuri de leziuni ultrastructurale. În tipul I se constată *depozite electronodense sau granulare* între celulele endoteliale și MB. În tipul II se constată depozite dense în *lamina densa a MB glomerulare, în MB a capsulei Bowmann, în MB a tubilor renali*. Aceste depozite dense *conțin IgG, IgM și* C_3 (*MIF*, vezi fig. 4 A, B, C).

Leziunile histologice pot fi dovedite prin *biopsie renală* care este indicată la pacienți cu hipertensiune și proteinurie semnificativă. Se practică în centre specializate și *permite studierea ultrastructurii cu ajutorul ME și MIF*.

Tablou clinic

Debutul GNA este *lent, insidios și precedat deseori de infecția streptococică neglijată sau insuficient tratată cu Penicilină. La copii și adolescenți* se descrie *o stare poststreptococică* caracterizată prin astenie, adinamie, cefalee și paliditate. Se situează în intervalul liber, care durează 2—3 săptămîni, dintre angină și debutul real al GNA. Este perioada în care au loc procesele autoimune și poate fi numită *perioadă de imunizare autoagresivă*.

În *stadiul manifest* apar principalele simptome ale GNA clasificate în multe manuale în *4 sindroame : hidropigen, urinar, hipertensiv* și *de retenție azotată* (întîlnit numai în formele grave rapid evolutive). De notat că GNA poate evolua mono- sau polisindromatic. Se pare că *sindromul urinar este obligatoriu,* proteinuria și hematuria fiind semnele care pledează pentru leziunile glomerulare. Examenul obiectiv și datele paraclinice scot în evidență acest tablou clinic mono- sau polimorf, boala evoluînd cu 2, 3 sau 4 sindroame clinico-biologice.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Edemul renal* (sindromul hidropigen) apare adesea insolit, peste noapte. Bolnavul se culcă fără edeme și dimineața constată apariția *edemului moale, alb, pufos, situat la pleoape, față, scrot și membrele inferioare*. Este provocat prin retenția hidrosalină în țesutul interstițial bogat în țesut conjunctiv lax, de la față, pleoape, scrot și membrele inferioare.

2. *Proteinuria, hematuria* și *oliguria* sînt confirmate de examenul urinei *(sindromul urinar). Hematiile*, la *proba Addis* se numără cu *miile, zecile, sutele de mii* sau cu *milioanele* în cazul hematuriei totale, care poate fi observată și macroscopic. Pot exista 2—3 cilindri hematici, 2—4 cilindri hialini. *Proteinuria* (albuminuria selectivă sau neselectivă — în raport cu importanța leziunilor glomerulare) este moderată și apreciată la *0,5—1 g/m² suprafață corporală, maxim 2 g/zi.*

Bolnavul are *oligurie*, urinează în jur de 500—800 ml/zi. Urinile sînt mai roșietice cînd hematuria este microscopică. Sînt și bolnavi care au hematurie totală, macroscopică, atunci culoarea urinii putînd fi comparată cu „pepsi-cola" sau mai bine cu zaibărul (vinul roșu de buturugă al oltenilor). Lojile renale sînt ușor sensibile la percuție. Densitatea urinară este crescută, avînd valori între 1 020—1 025.

3. *Hipertensiunea sistolo-diastolică* este prezentă la majoritatea bolnavilor. Poate fi însoțită în formele severe de insuficiență cardiacă acută stîngă sau globală.

4. *Sindromul de retenție azotată* este întîlnit în formele severe de GNA (vezi ex. paraclinic).

Examenul F.O. este normal sau poate descoperi spasme arteriale. TACR este crescută, peste 30 g/apă. În formele severe GNA se descoperă *edem papilar și microhemoragii*. În asemenea situații bolnavii prezintă fenomene nervoase : cefalee, fosfene, acufene, amețeli, uneori manifestări grave tipice encefalopatiei hipertensive sau renale. Este obligatoriu examenul radiologic al inimii pentru a aprecia *volumul ventriculului stîng, hilii congestivi* și *pulsatili*, de stază, ca semn precoce de E.P.A. Unii bolnavi se prezintă la medic numai pentru tulburări de vedere (văd „prin ceață"), oftalmologul descoperind *retinopatia albuminică*.

Examenul ecografic al rinichilor arată în formele acute rinichi de volum normal sau ușor crescut, cu zona corticomedulară îngroșată și mai hipoecogenă (fig. 2 D).

Pentru *diagnosticul etiologic* se controlează *focarele de infecție* prezente în trecutul apropiat (2—4 săptămîni) : *angine acute* ori o *infecție virală* cu caracter concludent. Se caută *streptococul în exsudatul farin-*

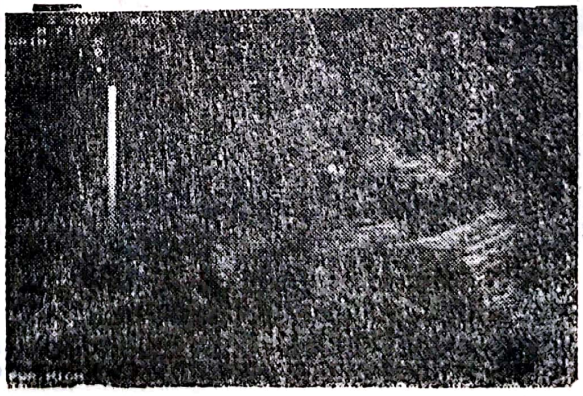


Fig. 2. D — Glomerulonefrită acută — aspect ecografic (hipoecogenitatea zonei corticale și medulare)

Scanned with OKEN Scanner

gian, iar în dinamică *ASLO*, *fibrinogenul* și *proteina C reactivă* (aceasta fiind prezentă în orice infecție acută sau cronică și neavînd mare pondere diagnostică decît în context clinic).

Complementul seric ar trebui conform *ipotezei autoimune să fie scăzut* dar la puțini bolnavi se constată această scădere. *Dozările de IgA și IgG* sînt uneori *crescute*, alteori în *limitele normale* și *nu au mare valoare diagnostică*.

Ureea și creatinina, cresc în *formele severe* și mai ales în *formele cu evoluție rapidă* și pledează pentru instalarea insuficienței renale acute care se poate croniciza.

Forme clinice

1. **Forme evolutive.** Ținînd seama de importanța leziunilor histologice și de posibilitățile de vindecare, se descriu forme *ușoare, moderate, severe* și forma *rapid-evolutivă* spre insuficiență renală și moarte (fig. 4 A, B, C).

2. **Forme clinice particulare. Nefrita Berger** (nefropatia cu depozite de IgA-IgG), se întîlnește la *tineri* între 15—35 ani și mai ales la *femei*. Apare de obicei *după o infecție virală a căilor respiratorii superioare*, după o *gastroenterită virală* sau după o *infecție streptococică*. Se manifestă prin hematurie totală și proteinurie moderată. Hematuria poate să apară în *atacuri recurente după fiecare infecție virală sau amigdaliană*. În trecut boala a fost numită „hematurie benignă recurentă". În contrast cu glomerulonefrita post-streptococică, *tensiunea arterială, complementul seric, titrul ASLO și funcțiile renale sînt normale*. Patogenetic este cauzată de prezența IgG și IgA mai ales în zona mezangială a unor glomeruli (fig. 3 A, B, C). Are o *incidență crescută la purtătorii de antigene HLA* Bw_{35} *și* DR_4.

Are o *evoluție benignă*, dar se întîlnesc rar și forme severe cu hipertensiune, proteinurie, edeme și alterarea funcției renale.

Glomerulonefrita focală din **purpura vasculară Schönlein-Henoch, Frank.** Este o vasculită acută, uneori necrotizantă, care interesează

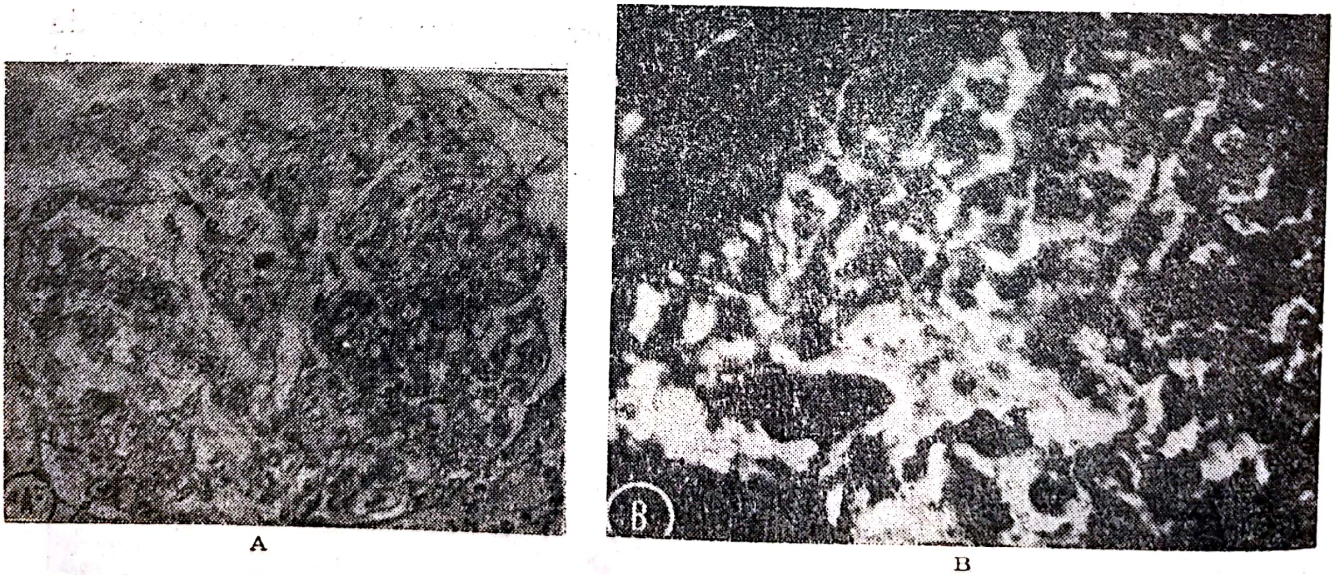
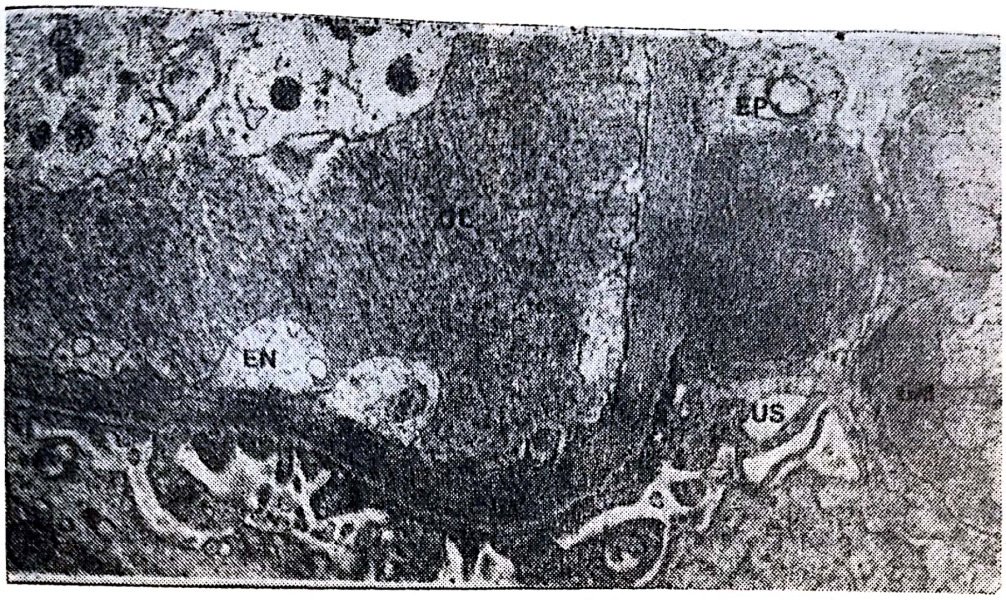


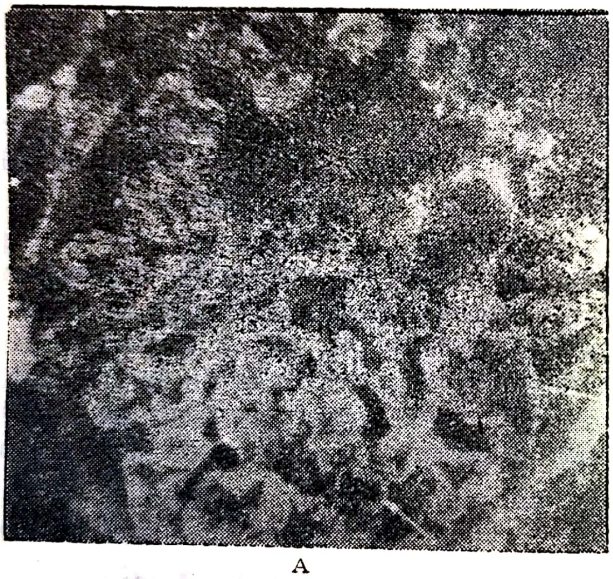
Fig. 3. A — Glomerulonefrită acută — aspect microscopic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger); B — Glomerulonefrită acută — aspect în imunofluorescență (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger);

Scanned with OKEN Scanner

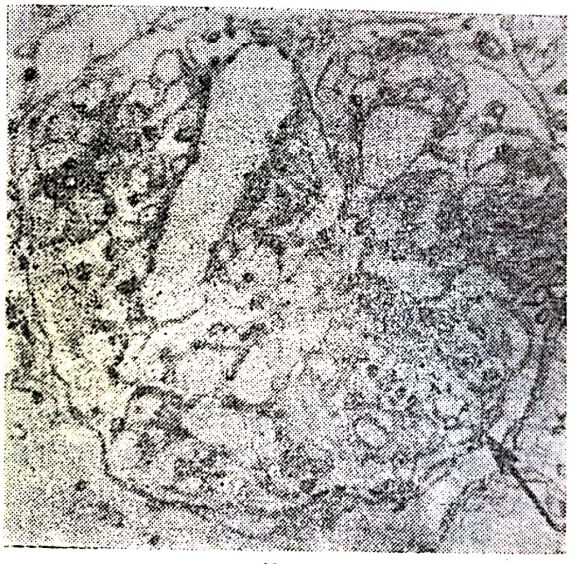


C

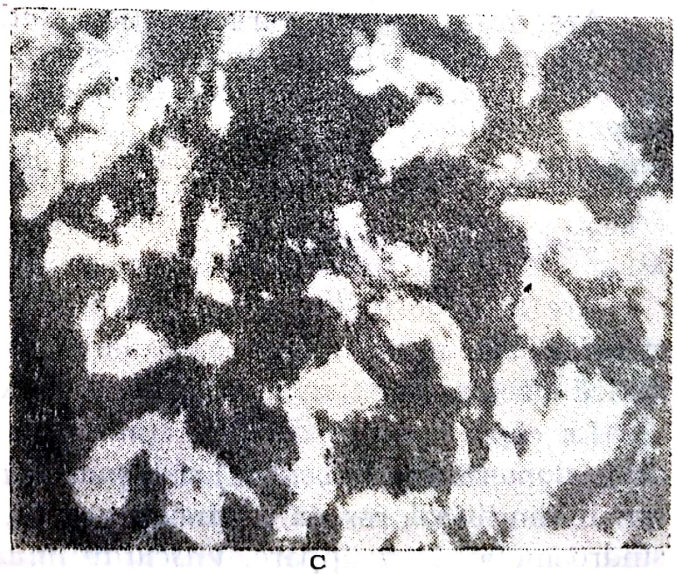
C — Glomerulonefrită acută — aspect ultramicroscopic. BM = membrana bazală ; VS = spațiu urinar ; EP — celule epiteliale ; EN — celule endoteliale ; CL — lumen capilar (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)



A



B



C

Fig. 4. A — aspecte microscopice în imunofluorescență în glomerulonefrita membranoasă (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger) ; B — aspecte microscopice în glomerulonefrita focală (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger) ; C — glomerulonefrită focală — aspect în imunofluorescență (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

Scanned with OKEN Scanner

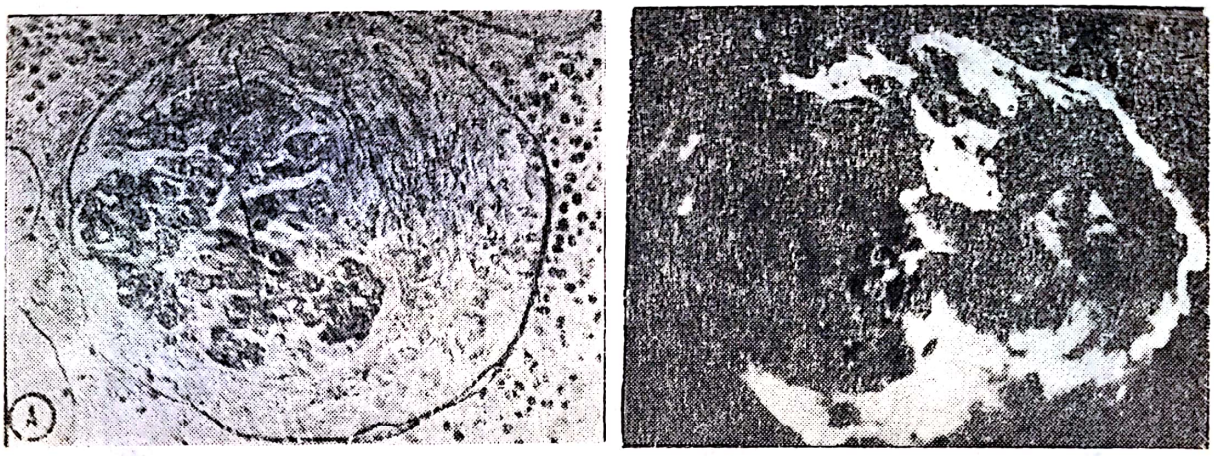


Fig. 5. A — Glomerulonefrită rapid progresivă — aspect microscopic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger) ; B — Glomerulonefrită rapid progresivă — aspect în imunofluorescență (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

arteriolele, capilarele și venulele renale. Este consecința unei *reacții de hipersensibilizare* față de *o mare varietate de stimuli antigenici* reprezentați de agenți infecțioși, droguri, proteine străine (vaccinuri, seruri). Leziunile renale sînt rezultatul depunerii focale de IgA și IgG în mezangiu. *Depozitele granulare* de IgA și IgG pot fi evidențiate și în capilarele din derm. *Clinic,* în forma Schönlein-Henoch apar *hematurie microscopică* și *proteinurie ușoară,* iar *evoluția* este benignă. *În toxicoza capilară Frank,* varianta clinică a purpurei vasculare, se constată *retenție de produși azotați, colaps* sau *semne caracteristice CID-ului* (coagulării intravasculare diseminate). Are prognostic grav deoarece duce la moarte prin hemoragii difuze și colaps.

Glomerulonefrita rapid-evolutivă are la bază un proces de *capsulită proliferativă retractilă și fibrozantă* care distruge glomerulii (fig. 5 A, B). Evoluează cu simptomele *sindromului nefrotic impur,* avînd *evoluție galopantă spre IR ireversibilă.* În tabloul clinic sînt prezente de la început *edemul generalizat, HTA, hematuria* și *retenția de creatinină și uree.* Bolnavii sînt hipertensivi, palizi, buhăiți și anemici.

Diagnostic pozitiv

Are drept criterii caracteristice *sindromul hidropigen, cardiovascular, urinar și de IRA* în formele severe (singure sau asociate în raport cu *forma clinică și gravitatea).* Evoluează în *formele ușoare cu două sindroame : edematos* și *urinar.* Se adaugă în formele moderate și severe, *sindromul cardiovascular și de retenție azotată.*

Diagnostic diferențial

Are în vedere *sindromul nefrotic impur* din *bolile de colagen,* unde manifestările cutanate, mioarticulare și anomaliile imunologice caracteristice însoțesc manifestările renale (vezi capitol : Boli de colagen vol. III).

La copii intră în discuție *sindromul nefrotic pur* din *nefroza lipoidică (glomerulita podocitară)* și *hematuria totală* de cauze renale și extrarenale din litiaza renală și cancerul renal, tuberculoza (TBC) renală și din sindroamele hemoragipare. *Vasculita imunoalergică* din endocardita lentă

Scanned with OKEN Scanner

este ușor de recunoscut (vezi vol. I, pag. 273). Se întîlnesc mai rar în practică vasculita din boala Goodpasture și granulomatoza Wegener. În aceste afecțiuni bolnavii prezintă pe lîngă edeme, proteinurie, hematurie, dispnee și hemoptizii repetate (fenomene renale și pulmonare).

Evoluție, complicații, prognostic

La 95% din bolnavi, *GNA se vindecă*, iar la 4% se cronicizează, persistînd așa-zisul „*rest sindrom urinar*" și *numai la 1% GNA* are *evoluție rapidă, galopantă.*

Complicațiile în formele severe sînt *insuficiența cardiacă stîngă și globală, encefalopatia renală* și IRA sau IRC care *se instalează rapid* în GNA cu evoluție galopantă.

Prognosticul este *favorabil* în *formele ușoare* și *moderate, rezervat* în *formele severe* și în *GNA cu evoluție rapidă.* Se apreciază prognosticul după criterii clinice, biologice, arătate la diversele forme clinice. Trebuie reținut că o GNA indiferent de forma clinică, trebuie *dispensarizată pentru 6—8 luni sau 1 an de zile* controlînd TA, urina, F.O., V.S.H.

Tratament

Tratamentul GNA este profilactic și curativ.

Terapia profilactică se referă atît la tratarea corectă a infecțiilor acute streptococice (angine, scarlatină, erizipel, acnee juvenilă) cît și a infecțiilor virale.

Angina acută este o afecțiune frecventă, banală prin ea însăși, dar poate avea *consecințe imediate* sau *tardive grave.* Din amigdale pornesc *antigenele* care, în funcție de capacitatea imunologică a bolnavului, provoacă la unii numai *poliartrită care se vindecă,* la alții *poliartrite, endocardită și/sau cardită,* iar *la alții GNA.* Amigdalita criptică reprezintă un focar cronic implicat imunologic în etiologia bolilor de colagen. De calitatea genelor din sistemul major de histocompatibilitate depinde tipul de reacție imunologică. Markerii sînt antigenele HLA, arătate mai sus.

Profilaxia primară și secundară a anginei și respectiv GNA se face cu Penicilină și Moldamin.

Tratamentul curativ al GNA are ca obiective : *combaterea infecțiilor streptococice* ca sursă primară de antigene ; tratarea *procesului inflamator nespecific* cu Indocid ; *combaterea HTA* și *retenției hidrosaline* cu diuretice și hipotensoare ; *aplicarea tratamentului imunodepresor* și *anticoagulant* în formele severe și în GNA cu evoluție rapidă.

Mijloacele de tratament și conduita terapeutică. Regimul igieno-dietetic constă în repaus relativ la pat, prin spitalizare — pentru o perioadă de 4—6 săptămîni, urmat de un concediu medical de 3—6 luni la bolnavii cu „rest sindrom urinar".

Dieta înseamnă grijă la *aportul de apă, sare, potasiu* și *proteine.* Bolnavul primește lichide în cantitate egală cu *diureza plus 500 ml.* Nu primește sare și proteine. *Apa și NaCl* cresc volemia și măresc tensiunea arterială. *Proteinele* reprezintă un pericol dublu, deoarece sînt sursă de substanțe azotate și tot pe seama lor se sintetizează globulinele necesare sintezei de autoanticorpi dăunători în GNA. Nu primesc *potasiu* pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru a nu se produce hiperpotasemie. În primele 2—3 săptămîni *raţia calorică* este asigurată de *hidraţi de carbon* şi *lipide uşor emulsionabile.* Se permit *fructe coapte, mere rase, compoturi, pireuri de legume, supe — creme de legume* şi *zarzavat, lapte desodat.* După 2—3 săptămîni se adaugă *brînza dulce,* iar *carnea fiartă rasol numai după 4—6 săptămîni.*

Tratamentul patogenetic apelează la Penicilină, diuretice, Hipopresol, Indocid şi Dipiridamol. Doza de Penicilină este de 800 000—1,2 milioane U, la 4—6 ore, timp de 2—3 săptămîni. Se continuă cu *Moldamin,* pentru profilaxia secundară timp de 1—3 ani. *Doza iniţială* este de o fiolă/săptămînă apoi *o fiolă la 2 săptămîni* şi se continuă cu *o fiolă de* 600 000 U lunar.

Hipotensoarele de tip Hipopresol, Hiposerpil, Propranolol, Labetalol, Metildopa în doză de 1—3 tablete/zi, se dau pînă la scăderea T.A. Se preferă hipotensoare care măresc filtrarea renală.

Diureticele de tip Furantril se folosesc în doze de 1—2 tablete/zi timp de 3 zile, cu pauze de 3 zile, pînă la *dispariţia edemelor şi scăderea în greutate a bolnavului.* Furosemidul injectabil în doze de 3—4 fiole de 20 mg/zi, se foloseşte în caz de *oligoanurie* şi *sub controlul electroliţilor din urină* şi *plasmă.* În forma comună cu edem, proteinurie şi hematurie se folosesc Indocidul şi Dipiridamolul cîte 1 tabletă×3/zi (ca *antiinflamator nespecific* şi *respectiv antiagregant*).

Tratamentul complicaţiilor. Insuficienţa ventriculară stîngă (EPA) sau *cardiacă globală* se sancţionează cu *Lanatozid, Furosemid* şi *hipotensoare* dacă *hipertensiunea este mare.*

Encefalopatia hipertensivă are ca agenţi eficienţi Furosemidul şi Raunervilul i.v., perfuzie de manitol 20%, 250 ml/zi, date sub strictă supraveghere medicală.

Rezultatele terapeutice în forma comună şi formele complicate sînt bune şi foarte bune şi apreciate pe *date clinice* şi *de laborator: scad edemele, tensiunea arterială, porneşte diureza, dispare hematuria, fundul de ochi se normalizează* şi *ASLO urmărit în dinamică revine la valori normale.* Sînt situaţii cînd bolnavii se vindecă cu defect caracterizat prin persistenţa unei *hematurii* şi *albuminurii moderate* („rest sindrom urinar").

GNA cu evoluţie rapidă, beneficiază de asocierea tratamentului *imunodepresor cu Clorambucil sau Ciclofosfamidă* şi de tratament anticoagulant cu *Dipiridamol şi la nevoie Heparină şi Trombostop.* În caz de IRA se recurge la *dializă extrarenală* şi la *transplant renal.* Astăzi se aplică, cu *bune rezultate* şi *plasmafereza.* Imunodepresoarele pot fi aplicate şi în formele severe de GNA la care biopsia arată *proliferare capilară mezangială, membranoasă* sau *capsulară* cu *depunere de complexe imune şi complement seric.* Se apelează la Ciclofosfamidă sau Imuran. Doza de atac este de 150—200 mg/zi timp de 2—3 săptămîni, după care se trece la doza de întreţinere de 50 mg/zi. Se continuă 3—6 luni sub controlul hematuriei, albuminuriei, hemogramei, VSH, proteinelor de fază acută. Se cercetează totdeauna fenotipul limfocitar.

Scanned with OKEN Scanner

Glomerulonefrita acută : etiopatogenie, tablou clinic, tratament

GLOMERULONEFRITA ACUTĂ GNA

ETIOPATOGENIE

- Bolnavi purtători de antigene HLA A_1, B_5, B_8, B_{35} DR_4.
  - markeri genetici ai unui teren imunoreactiv
- Reacție hipererglcă de tip II sau III față de infecția streptococică
- Procesul imunoagresiv are loc în 4 etape:
  I. Formarea autoanticorpilor și depunerea lor în glomeruli
  II. Fixarea C_3 și eliberarea de factori chemotactici
  III. Polinuclearele fagocitează, complexele Ag-Atc eliberînd mediatori chimici ai inflamației
  IV. Producerea de leziuni ale endoteliului, MB și mezangiului
- Consecințe terapeutice
  - Penicilină
  - hipotensoare, diuretice
  - Indocid
  - imunodepresoare
  - plasmafereză

TABLOU CLINIC

Recent angină acută cu stare postanginoasă

- Debut insolit cu:
  - edem alb renal
  - hematurie micro- sau macroscopică
  - proteinurie neselectivă
  - hipertensiune arterială
  - retenție azotată în forme severe
- Simptomele codificate în:
  - sindrom urinar
  - sindrom edematos
  - sindrom cardio-vascular
  - sindromul de retenție azotată poate evolua oligo- sau poli sindromatic
- Paraclinic
  - proteine de fază acută
  - ASLO, cultură faringiană
  - complement seric, fenotip limfocitar
- Forme clinice particulare
  - nefrita Berger
  - nefrita focală
  - nefrita rapid evolutivă

TRATAMENT

- Profilaxie primară și secundară
  - Penicilină și Moldamin
- Curativ se combat:
  - infecția streptococică
  - procesul inflamator cu caracter autoimun și nespecific
  - HTA și retenția hidrosalină
- Mijloace și conduită:
  - regim igieno-dietetic cu grijă la apă, sare, proteine, potasiu
  - repaus la pat 4—6 săptămini
  - Penicilină sau Eritromicină
  - Hipopresol + diuretice
  - Indocid + Dipiridamol
- Tratarea complicațiilor:
  - cardiace: Lanatozid, diuretice
  - nervoase: diuretice, Raunervil
- În GNA cu evoluție rapidă:
  - asociere de citostatice
  - anticoagulante
  - plasmafereză

Scanned with OKEN Scanner

GLOMERULONEFRITE FOCALE

Se descriu trei tipuri de glomerulonefrite focale : *intrainfecțioasă*, din *endocardita lentă* și *GN segmentară poststreptococică*.

1. **Glomerulonefrita focală intrainfecțioasă** apare în *infecțiile bacteriene nestreptococice* și *virale* din pneumonii, bronhopneumonii, viroze pulmonare, în boli infectocontagioase cum sînt gripa, rujeola, rubeola, bruceloza și leptospiroza. Leziunile de glomerulită exsudativă sînt induse de acțiunea directă a toxinelor microbiene asupra capilarelor glomerulare. De fapt *toate bolile infectocontagioase* pot evolua cu GN focale.

Diagnosticul clinic este stabilit de examenul de urină care descoperă *urini hipercrome* cu *densitate normală*, *hematurie microscopică*, *proteinurie discretă*. Unii bolnavi au durere lombară. *Lipsesc* totdeauna *edemul* și *hipertensiunea*, motive care explică evoluția benignă a suferinței.

Tratamentul este al bolii de bază la care se adaugă *repaus la pat*, *regim igieno-dietetic*, *hiposodat*, *sărac în proteine și sare*. Este nevoie de o *dispensarizare* de 3—6 luni, *sub controlul urinei și T.A.*

2. *A doua formă* acceptată de mulți clinicieni este **glomerulonefrita focală din endocardita lentă.** Acestei forme i se presupun două ipoteze patogenice. Unii presupun că *este provocată prin microembolii septice* care determină, prin leziunile endoteliului, hematurie și proteinurie. Alții consideră că este *rezultatul unui mecanism autoimun*, provocat prin depozitarea de complexe imune în glomeruli. Prin imunofluorescență pe material bioptic s-au descoperit *depozite granulare de IgM* și C_3 *în glomeruli*. Se poate croniciza și evolua cu IRC (insuficiență renală cronică).

Tratament. Beneficiază de tratamentul *endocarditei lente* (vezi capitolul respectiv) la care se adaugă *regimul igieno-dietetic adecvat GNA*.

3. *A treia formă* este **glomerulonefrita focală și segmentară,** în care *sînt lezați unii dintre glomerulii juxtamedulari* la nivelul cărora *numai anumite anse glomerulare sînt alterate*. De aici denumirea de *focală* și *segmentară*. Aspectul a fost discutat la capitolul anatomie patologică al GNA și GNC. Ca patogenie recunoaște un *mecanism autoimun*, inițiat de toxinele streptococice printr-o reacție hiperimună de tip II sau III.

Clinic evoluează cu *sindrom nefrotic* caracterizat prin *proteinurie mare*, *hematurie moderată* și *fără HTA*, rar cu sindrom nefrotic impur.

Tratament. O parte din bolnavi răspund favorabil la *tratament imunodepresor* cu *Prednison* dacă *leziunea renală evoluează cu semnele sindromului nefrotic pur*. Restul bolnavilor evoluează cu tabloul *sindromului nefrotic impur* și răspund favorabil la tratament hipotensiv și imunodepresor (Clorambucil sau Ciclofosfamidă).

Scanned with OKEN Scanner

GLOMERULONEFRITA CRONICĂ

GNC (glomerulonefrita cronică) este o suferință **glomerulară difuză** *cu evoluție lentă, progresivă spre IRC ireversibilă.* Se admite astăzi că GNC se poate stabiliza.

Etiopatogenie

Apare ca o *sechelă a GNA vindecată* cu defect (prezența „rest sindromului urinar"). Bolnavii prezintă după 6—8 luni de la debutul GNA *proteinurie* și *hematurie moderată, deseori neglijată* și *descoperită întîmplător.*

Factorii de risc ai cronicizării sînt multipli și îi amintim, pentru a fi reținuți :

— *nerespectarea regimului igieno-dietetic și a tratamentului cu Moldamin 1—3 ani ;*

— *persistența focarului de infecție generator de antigene agresive,* focar care nu a fost eradicat la timp ;

— *terenul imunologic,* boala evoluînd pe un teren hiperreactiv la subiecți purtători de antigene HLA A_1, B_2, B_8, B_{12}.

Mecanismul patogenic este ipotetic. *Leziunile distructive, fibroase* sînt consecința unui proces autoimun cu evoluție lentă. Prin *autoîntreținere locală,* se produc mereu antigene modificate care stimulează autoimunitatea umorală sau celulară. Limfocitele prin secreție de F.S.F. (factor de stimulare a fibroblaștilor) stimulează fibroblaștii și fibrogeneza. *Procesul fibros* distruge treptat glomerulii și tubii renali iar rinichii se atrofiază și scad în volum.

Anatomopatologie

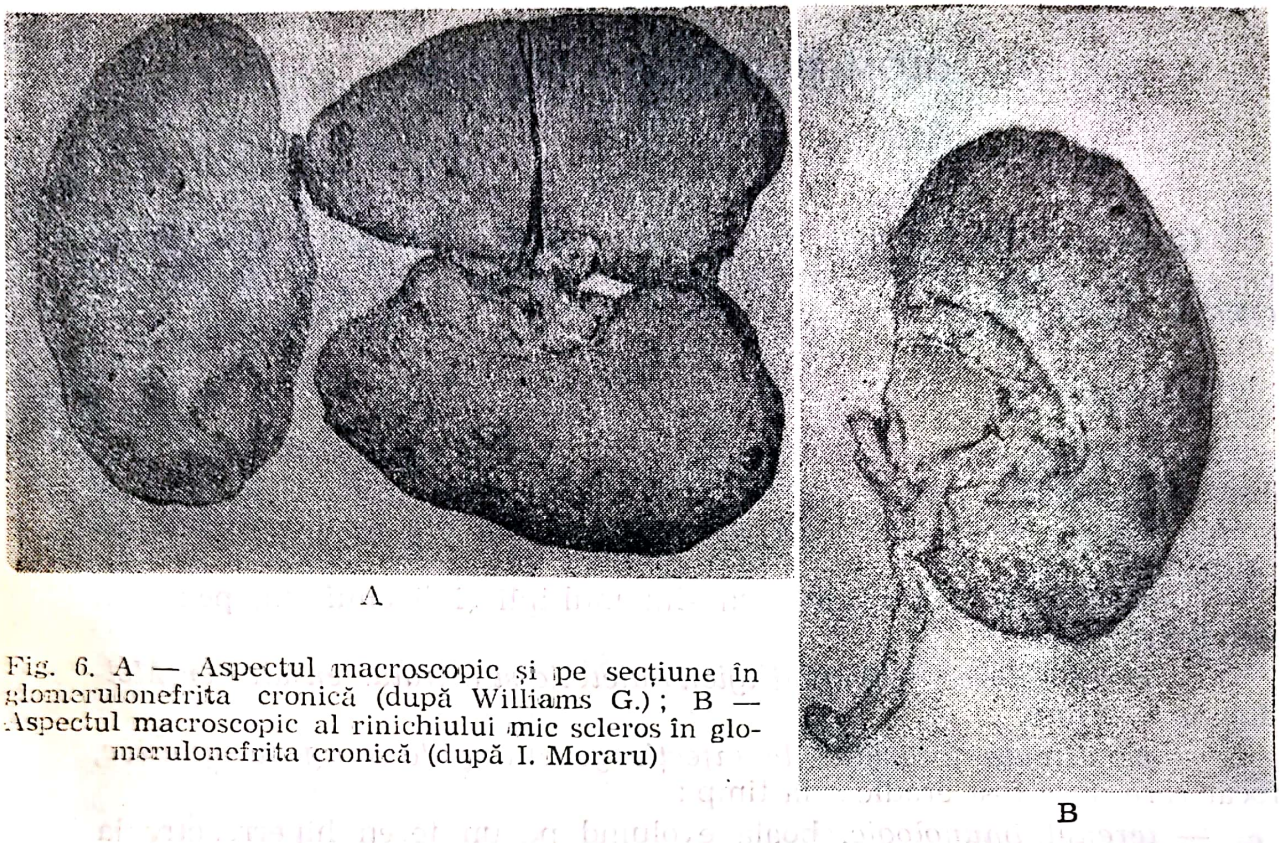
Se disting mai multe tipuri (fig. 6 A, B) care au mai fost menționate.

1. *GNC membrano-proliferativă* cu două variante sau tipuri : În *tipul I* are loc o *proliferare endocapilară* și *subendotelială* unde se găsesc depozite granulare de IgG, IgM și C_3. În *tipul II, MB glomerulară* cît și *membrana bazală a capsulei Bowmann* și *tubilor* este îngroșată și impănată cu depozite dense de IgM. Se mai numește *„boala depozitelor dense"*. Nu trebuie confundată cu *forma proliferativă extracapsulară* caracteristică GNA cu evoluție rapidă unde are loc *proliferarea celulelor epiteliale* din capsula Bowmann, care duce la distrugerea glomerulilor ;

2. *GNC cu scleroză focală* și *segmentară* discutată mai sus (fig. 7) ; (vezi GNC de focar, aspect anatomopatologic).

3. *GNC mezangioproliferativă,* are la bază *proliferarea celulelor mezangiale,* iar în matricea mezangială se găsesc și depozite granulare de IgA, IgG și C_3 și *acumulare de material electrono-optic.*

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 6. A — Aspectul macroscopic și pe secțiune în glomerulonefrita cronică (după Williams G.); B — Aspectul macroscopic al rinichiului mic scleros în glomerulonefrita cronică (după I. Moraru)

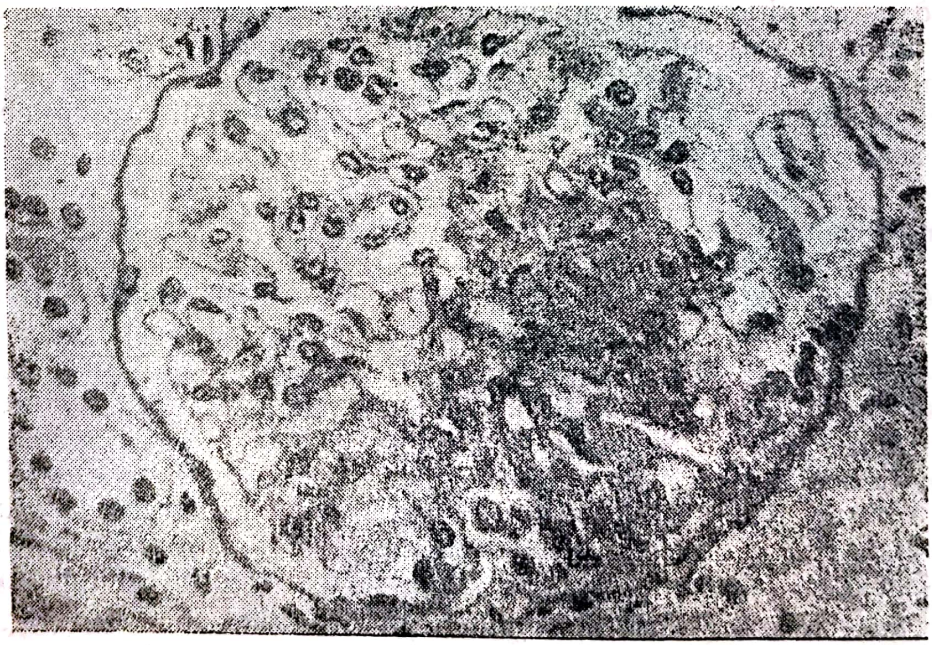


Fig. 7. Glomerulonefrită cronică segmentară — aspect microscopic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

Scanned with OKEN Scanner

4. *GNC extramembranoasă* în care se descoperă *depozite granulare sau lineare de IgG și C_3 pe versantul subpodocitar* al M.B. realizînd aspectul histologic de *„roată dințată"*.

În toate aceste forme anatomopatologice întîlnite și în sindromul nefrotic de cauze extrarenale, apare cu timpul și un *proces de atrofie tubulară*. Acesta este paralel cu procesul de reducere a nefronilor intacți și înlocuirea lor cu un proces fibros și distructiv. L.T. imunoreactive secretă o *limfokină*: factorul de stimulare a fibroblaștilor care *stimulează și întreține procesul de fibroză și scleroză renală*.

Tablou clinic

În practica medicală, medicul internist se confruntă cu 3 forme clinice :

1. *Forma latentă* care evoluează cu sindrom urinar caracterizat prin *proteinurie, hematurie și cilindrurie moderată*. Este descoperită întîmplător cu ocazia examenelor periodice.

2. *Forma hipertensivă* tradusă prin *cefalee, fosfene, acufene* și *valori tensionale sistolo-diastolice crescute*. Trebuie diferențiată de *nefroangioscleroza benignă din HTA esențială*, unde descoperim în urină tot *hematurie* și *proteinurie moderată*. În scena clinică pot să apară simptome care *trădează răsunetul HTA asupra inimii stîngi* și *vaselor retiniene*. Este vorba de HVS, stenocardie, dispnee de efort, crize de astm cardiac și tulburări de vedere. Oftalmologul ne arată leziuni ale F.O. întîlnite în HTA stadiul II și III. Bolnavii pot prezenta și *crize hipertensive*. Spre deosebire de HTA esențială cu nefroscleroză benignă, bolnavii cu GNC sînt palizi, respectînd codificarea stabilită de V o l h a r d — în hipertensivi palizi și roșii (vezi capitolul — „Bolnavul renal").

3. *Forma nefrotică*, cu *sindrom nefrotic impur*, evoluează cu *edem, hipertensiune, hematurie, proteinurie* și *semne de IRC*. Sînt forme care evoluează *și fără HTA*, cînd leziunile glomerulare sînt focale și segmentare, caracterizate numai prin *proteinurie, hematurie* și *semne de IRC*.

GNC evoluează treptat către IRC în trei etape sau faze : *latentă, manifestă și terminală* (vezi IRC).

Diagnostic pozitiv

Are în vedere *GNA în antecedente*, precum și *greșelile de regim igieno-dietetic și de tratament cu Moldamin*. Ca semne *clinice* notăm prezența *sindroamelor : urinar, cardiovascular, edematos* și *de retenție azotată*. Sînt bolnavi care se prezintă *numai cu semnele IRC manifeste*. *Ecografia, radiografia renală pe gol*, arată *rinichii de volum redus*. Biopsia renală se poate practica în centre specializate. Nu este absolut necesară în fața datelor clinice, biologice și ecografice, deși nefrologii o preferă.

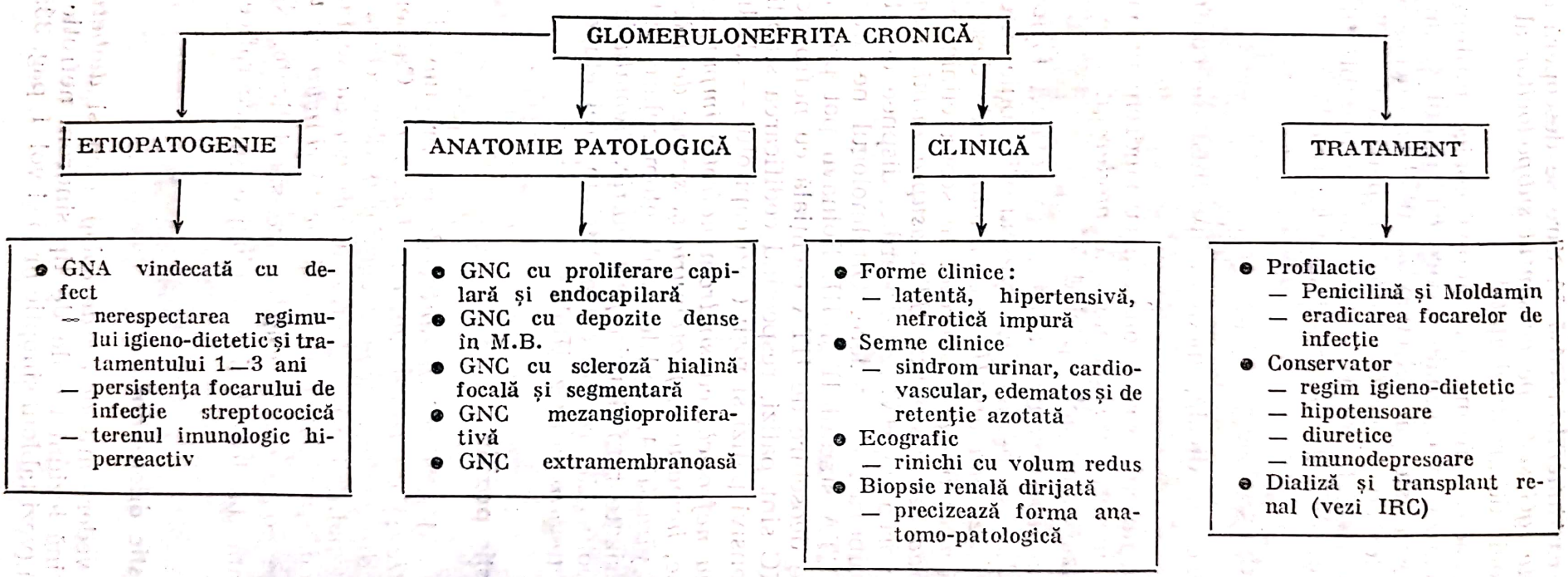
Diagnostic diferențial

Are în vedere atît *bolile de colagen* cît și *diabetul zaharat de tip I* care determină leziuni renale de tip sindrom nefrotic. Cu HTA primară și secundară (vezi tabloul sinoptic nr. 5 și vol. I, pag. 335).

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 4

Glomerulonefrita cronică : etiopatogenie, anatomie patologică, clinică, tratament



Scanned with OKEN Scanner

GNC — Diagnostic diferențial cu HTA secundare **(vezi pag. 335, vol. I).**

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL CU HTA SECUNDARE

BOLI RENALE

- Parenchimatoase
  - glomerulonefrite acute și cronice
  - sindrom nefrotic impur
  - pielonefrite cronice
  - rinichi polichistic
  - rinichiul mic congenital
- Stenoză de arteră renală
  - congenitală la femei
  - aterosclerosă

- uree, creatinină
- clearance
- reninemie
- proteinurie, hematurie, leucociturie
- urografie
- ecografie
- alte r-grafii selective
- F.O.

BOLI ENDOCRINE

- Feocromocitom suprarenal sau simpatom lomboaortic sau mediastnal
- Cushing — boală și sindrom
- Sindrom Conn
- Hipertiroidie
- Acromegalie
- Boală Addison tratată cu mineralocorticoizi

- Na, Cl, K, bicarbonați
- dozare de catecoli
- AVM
- glucocorticoizi, tiroxină, STH
- scintigrafie, scanner suprarenală, hipofiză
- F.O.

SARCINĂ

- HTA primară de sarcină
- HTA esențială sau renală agravate de sarcină
- HTA post partum cu evoluție rapidă spre IRC ireversibilă

- proteinurie
- acid uric
- uree, creatinină
- ecografie
- F.O.
- biopsie renală în IRC post-partum

VASCULARĂ

- Coarctație de arc aortic ± canal arterial persistent.
- Ateroscleroza aortei ascendente
- Ateroscleroza arterei renale
- Insuficiență aortică aterosclerotică

- Rx. cord-pulmon față și L.S.
- angiografie
- cateterism
- calcifiere de buton aortic și aortă descendentă
- F.O.
- ecografie cardiacă + Doppler color

BILANȚ DIAGNOSTIC

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție, complicații, prognostic

Repausul, regimul igienodietetic și tratamentul adecvat și precoce pot stabiliza boala în stadiul latent al insuficienței renale. De regulă GNC evoluează lent, insidios către IRC și moarte. În forma hipertensivă pot apare complicațiile legate de răsunetul tensiunii asupra inimii și vaselor cerebrale (insuficiența cardiacă și encefalopatia hipertensivă).

Infecția pielorenală poate complica GNC și trebuie dovedită prin uroculturi repetate.

Tratament

GNC beneficiază de *tratament profilactic* care se adresează GNA.

Tratamentul curativ este conservator sau radical cînd se aplică *dializa extrarenală* și *transplantul renal*.

Tratamentul conservator are ca element capital *regimul igieno-dietetic :* cu *atenție la apă, sare, proteine* și *potasiu* (vezi IRC). Vizează și *tratamentul HTA* și al *complicațiilor* ei. Patogenic, în stadiul *latent* sau *manifest* se poate apela la *tratamentul imunodepresor* (vezi tratamentul GNA). *Dializa și transplantul renal* sînt discutate tot la capitolul IRC (vezi tratamentul de la acest capitol).

Rezultatele tratamentului sînt apreciate ca bune și satisfăcătoare în raport cu stadiul insuficienței renale. Criteriile de apreciere sînt starea generală, valorile TA, ale densității urinare, produșilor azotați și volumul rinichiului determinat ecografic.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL NEFROTIC (SN)

SN este o *noțiune clinică care grupează o serie* de boli *renale* și *extrarenale evoluînd cu simptome comune.* Pe plan *clinic* și *biologic* principalele simptome comune sînt : *edemele localizate sau generalizate ; proteinurie mai mare de 2,5—5 g/m²* suprafață corporală ; *hipoproteinemie serică sub 3 g%.* Diagnosticul de SN este un diagnostic de etapă. Odată stabilită etiologia se formulează diagnosticul corect : GNC post streptococică formă nefrotică ; GNC lupică formă nefrotică.

Consecințele pierderii de proteine sînt în unele cazuri disproteinemia, tradusă prin *scăderea albuminelor, creșterea globulinelor, alterarea testelor de disproteinemie (Tymol, Takata-Ara)* și *hiperlipemia* cu sau fără lipurie. *Electroforeza serică și urinară* este necesară și decide asupra *proteinuriei neselective* sau *selective.*

Etiologie

SN este cauzat de boli *renale* și *extrarenale.* Dintre *bolile renale* amintim : *glomerulonefrita cu leziuni minime (glomerulonefrita podocitară),* diversele forme de *GNC și GNA cu evoluție rapidă.*

Bolile extrarenale care produc leziuni glomerulare de tip proliferativ, endotelial sau epitelial, membranos sau mezangial sînt *LED (lupusul eritematos diseminat), sclerodermia, glomeruloscleroza diabetică, nefropatia gravidică primară, amiloidoza* și uneori *limfoamele maligne* ori *mielomul multiplu* (nefropatiile limfomatoase sau mielomatoase).

Anatomopatologie

Deosebim forme cu *leziuni minore* și forme cu *leziuni majore.* SN cu leziuni minime sau *„boala pedicelelor"*, numită în trecut *nefroză lipoidică* și astăzi *glomerulită podocitară,* se caracterizează prin *îngroșarea* și *fuzionarea pedicelelor* adică a prelungirilor celulelor podocitare (picioruşele podocitelor). *SN impur* cu leziuni majore îmbracă diversele leziuni descrise mai sus la GNC (forme proliferate difuze sau focale, membrano-proliferative și mezangio-proliferative, fig. 8).

Patogenie

SN evoluează pe un teren hiperreactiv la subiecții purtători de antigen DR 3, DR 4, DR 7 și Bw 35. În SN impur (SNI) se depun complexe imune cu fixare de C 3 și apoi eliberare a factorilor chemotactici pentru macrofage, neutrofile și trombocite. De asemenea limfocitele eliberează limfokine și limfotoxine, care alături de enzimele lizozomale

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8. Aspecte microscopice ale leziunilor glomerulare în sindromul nefrotic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

induc leziuni nespecifice inflamatorii care interesează endoteliul, mezangiul și MB și măresc permeabilitatea membranei filtrante (vezi și patogenia GNA).

Proteinuria *neselectivă* și mai rar *selectivă* (forma cu leziuni minime) este *elementul cheie al SN*. Se datorește creșterii permeabilității membranei filtrante reprezentată de endoteliul capilar, M.B. și cauzată de mecanismele imune și procesele inflamatorii nespecifice, angajate în mod secundar, în procesul lezional. În *sindromul nefrotic pur* permeabilitatea membranei filtrante este cauzată de *fuziunea pedicelelor* unde nu se constată *depuneri de IgA, IgG și C_3*.

Hiperlipemia. Se crede că datorită pierderii de albumină pe cale renală, ficatul își mărește compensator sinteza de lipoproteină. Hipoproteinemia determină scăderea presiunii coloid-osmotice (P.Co) și mărește sinteza hepatică de lipoproteine. Crește sinteza de trigliceride, colesterol, VLDL și LDL.

Hipercoagulabilitatea întîlnită în SN este atribuită următorilor factori. :

— scăderea P.Co stimulează sinteza hepatică de *fibrinogen* și *a complexului protrombinic* (V, VII și X) ;

— hipoalbuminemia stimulează sinteza de *beta tromboglobină*, proteina care ușurează agregarea trombocitelor ;

— hiperlipemia stimulează sinteza de *alfa-2-macroglobuline* care scade activitatea fibrinolitică a plasmei ;

— un alt factor este reprezentat de pierderea pe cale urinară a *antitrombinei III*, inhibitor al factorilor procoagulanți.

Complicațiile trombotice întîlnite sînt : tromboza venelor renale, tromboza venei femurale și tromboza arterelor pulmonare și mezenterice.

Tablou clinic

SNP (sindrom nefrotic pur) — glomerulita podocitară — cu leziuni glomerulare minime apare la copii și adolescenți. *Debutul* este *lent, insidios* cu astenie, adinamie și apariția edemului renal alb, moale, generalizat, care poate ajunge pînă la anasarcă. Ca *aspect general* bolnavul este *palid, buhăit, umflat*.

Sindromul nefrotic : etiopatogenie, clinică, tratament

SINDROMUL NEFROTIC

ETIOPATOGENIE

- Cauzat de boli renale şi extrarenale
  - glomerulonefrite cronice
  - glomerulonefrite cu evoluţie rapidă
  - glomerulită podocitară
  - boli de colagen
  - diabet zaharat
  - nefropatia gravidică primară
  - amiloidoză
  - nefropatii mielolimfomatoase
- Leziuni induse prin mecanism autoimun

CLINICĂ

- Sindrom nefrotic pur
  - edemul renal generalizat pînă la anasarcă
  - proteinurie selectivă sau neselectivă
  - hipoproteinemie
  - hiperlipemie
- Sindrom nefrotic impur
  - edem renal, hematurie
  - proteinurie neselectivă
  - hipertensiune arterială
  - eventual retenţie de produşi azotaţi

TRATAMENT

- Sindromul nefrotic pur
  - regim igieno-dietetic
  - Prednison ± imunodepresoare
- Sindrom nefrotic impur
  - regim igieno-dietetic
  - medicaţia bolii de bază
- Tratamentul IRC

Scanned with OKEN Scanner

Biologic se constată : *proteinurie* mai mare de 3—5 g/m² suprafață corporală ; *hipoproteinemie* plasmatică sub 3 g% ; *electroforeza* urinară arată proteinurie selectivă (albuminurie) cît și *pierdere de proteine transportoare de metale* : fier, cupru și iod ; *hiperlipemia* și creșterea *colesterolului* și *trigliceridelor*, al căror mecanism este puțin cunoscut, completează tabloul biologic. *În urină* se constată uneori *lipuria* și prezența *cristalelor de colesterol*. *Hiperlipemia* este implicată în *patogenia pancreatitei acute* care poate să apară ca o *complicație gravă* la acești bolnavi.

SNI se întîlnește atît în *GNC poststreptococică cît și în bolile extrarenale* amintite mai sus. *Tabloul clinic este al GNC* cu *hipertensiune secundară, edem, proteinurie* și *hematurie* (vezi capitolul respectiv).

Evoluție, complicații, prognostic

Boala *evoluează* către IRC. Pe parcurs apar *accidente acute* cauzate de *insuficiența ventriculară stîngă* și *apariția encefalopatiei hipertensive*.

Prognosticul este rezervat ; SNI evoluează treptat spre IRC ireductibilă. SN pur are un *prognostic favorabil* putîndu-se vindeca. Trombozele sînt rare.

Tratament

Are ca *obiective regimul igieno-dietetic, combaterea procesului autoimun, tratarea bolii de bază și dispensarizarea bolnavului. Obiectivele dietetice sînt grija mare față de aportul de apă, sare, protecție și potasiu.*

SNP se vindecă prin tratament cu Prednison în doze de 60—80 mg/zi, cu aport adecvat de proteine, reducerea sării și a unui aport adecvat de potasiu. Dacă nu răspunde la tratamentul cu Prednison, se recurge la Ciclofosfamidă în doză de 50—100 mg/zi. Sub controlul hematologic și urinar pentru a preveni efectele iatrogene ale citostaticului. Se obțin vindecări cu prednison cît și cu imunodepresoare.

În *SNI conduita terapeutică* are în vedere și *boala de bază*. Și aici sînt valabile aceleași obiective și mijloace terapeutice arătate la tratarea GNC și IRC (vezi capitolele respective).

Glomeruloscleroza diabetică cu *fenomene nefrotice* este controlată prin *tratament corect cu insulină* și *regim igieno-dietetic*.

Rezultatele tratamentului în SNP și SNI sînt apreciate în baza *datelor clinice* și *biologice*, urinare și *valorilor tensiunii arteriale*. Se urmăresc și efectele iatrogene ale Prednisonului sau ale *citostaticelor*. *Efectele sînt favorabile* și duc la vindecare la 95% din bolnavii cu SNP, cu ajutorul Prednisonului, numai 5% avînd nevoie de *tratament cu Ciclofosfamidă* care este de asemenea *salutar*.

În *SNI* al adultului care evoluează fără HTA se obțin rezultate favorabile numai la 50% din bolnavi, asigurînd supraviețuiri între 3—10 ani. La restul bolnavilor cu SNI se obțin ameliorări care prelungesc durata de viață cu 1—3 ani.

Nu trebuiesc uitate și rezultatele care se pot obține cu *dializa extrarenală* și *transplantul renal cînd este prezentă IRC*. Transplantul renal se recomandă numai în SNI cauzat de o GNC poststreptococică.

Scanned with OKEN Scanner

PIELONEFRITE ȘI NEFROPATII INTERSTIȚIALE

Generalități

Pielonefritele fac parte din *nefropatiile interstițiale, boli renale plurietiologice*, caracterizate prin *leziuni ale țesutului interstițial* și ale *tubilor renali*. Cu timpul, leziunile interesează și *țesutul interstițial* care separă glomerulii între ei ducînd la distrugerea lor. Acest ultim proces are loc în *formele cronice însoțite de IRC*.

Nefropatiile interstițiale reprezintă un *grup de boli* cu *etiologie variată* și de aceea diagnosticul de nefrită interstițială este nejustificat, căci nu precizează etiologia.

În ultima vreme circulă și denumirea de *infecție urinară joasă sau înaltă*, de asemenea *terminologie de grup*. Infecțiile urinare aparțin domeniului de practică al internistului, dar și al urologului, ginecologului sau dermatologului și diagnosticul de infecție urinară ne apare ca nejustificat, căci grupează multe boli. Deci, *nici denumirea de infecție urinară joasă* sau *înaltă nu este logică*, deoarece ascunde boli cu etiologie foarte variată.

În *medicina internă infecția urinară* înseamnă : *cistită, prostatită, pielonefrită acută* sau *cronică, hidropionefroză, tuberculoză renală, abces renal perinefretic*. O parte din acestea sînt *urologice* : tuberculoza, hidropionefroza, abcesul renal și prostatita. Altele sînt *infecțiile venerice* studiate la dermato-venerologie.

Nu este justificată nici noțiunea de infecție urinară cu bacteriurie nesemnificativă sub 10^5 bacterii pe ml în urocultură. Trebuie știut că *rinichiul are și funcție de apărare și elimină* asemenea cantități de *bacterii*, ferind organul de o infecție pielocaliceală sau vezicală. S-a dovedit că *3% din copiii școlari, 7% din femeile adulte și 10% din femeile peste 65 de ani au bacteriurii asimptomatice*. În absența refluxului vezico-ureteral sau obstrucției căilor urinare, prognosticul este excelent. La femeile în vîrstă bacteriuria asimptomatică necesită *explorare ecografică și/sau urografică* a aparatului urogenital și tratament, avînd în vedere *slaba capacitate de apărare a vîrstnicilor*.

Infecția urinară, ca noțiune de *semantică medicală*, nu poate figura ca diagnostic, așa cum din nefericire se întîmplă în practica medicală. Trebuie precizată *boala medicală sau urogenitală cu substrat infecțios*. Nici *termenii de infecție urinară înaltă* sau *joasă* nu sînt adecvați, neavînd substrat clinic, histologic, și etiologic. Sînt termeni de grup care nu precizează boala. *Diagnosticul corect* este de *pielonefrită*, de *pielocistită, cistită, prostatită, uretrită*.

Cauzele nefropatiilor interstițiale sînt multiple și în ordinea incidenței maximale amintim :

Scanned with OKEN Scanner

1. *Infecțiile bacteriene* cu mai mult de 10^5 bacterii pe ml de urină provoacă *pielonefrite acute și cronice ori cistite ;*

2. *Metabolice : nefropatia gutoasă primară* sau *secundară* la care se poate adăuga și infecția ;

3. *Medicamente toxice : nefropatia interstițială analgezică* determinată în special de abuzul de fenacetină ;

4. *Procese infiltrative* ale tubilor și interstițiilor : nefropatiile din *amiloidoză, leucemii, limfoame maligne, mielom multiplu ;*

5. *Nefropatia familială este nefropatia endemică balcanică cu transmitere autozomal dominantă ;*

6. *În infecțiile pielocaliceale și renale* supraadăugate unei *glomerulonefrite cronice.*

Pielonefritele

Sînt *infecții acute* sau *cronice ale țesutului interstițial și pielocaliceal,* definiție care reflectă și denumirea. Sînt pe primul loc în cadrul nefropatiilor interstițiale.

Etiopatogenie

Căile urinare inferioare și superioare beneficiază de *mecanisme de apărare locală* reprezentate de :

— *Secreția IgAs de mucoasă* ce fixează microorganismele care ulterior sînt fagocitate de neutrofile. Enterobacteriile sînt microorganisme care secretă enzime proteolitice și scindează IgAs, facilitînd pătrunderea lor în submucoasă și interstițiul renal. O treime din subiecții de grup sangvin A II și O I sînt hiposecretori de IgAs și expuși mai ales infecțiilor pielorenale ;

— pH *urinar acid, prezența leucocitelor, a macrofagelor* și *secreția de lizozim* de-a lungul căilor urinare contribuie, de asemenea, la apărarea naturală a mucoaselor urinare ;

— *Schimbările hormonale și anatomice* suferite de aparatul urogenital, la femeie, după perioada pubertății facilitează, infecția ascendentă a tractului urinar. *Dezvoltarea uretrei,* care este mai scurtă și mai largă, ușurează, în lipsa igienei, pătrunderea microorganismelor din zona perineală și anală și căile urinare inferioare. *Traumatismul sexual* al uretrei facilitează, în lipsa igienei locale, pătrunderea acestor microbi în uretră și infectarea pe cale ascendentă a căilor urinare superioare.

În vezica urinară bacteriile sînt neutralizate de *osmolaritatea mare a urinei, concentrația mare de uree și de fagocitoza inițiată de polimorfonucleare și macrofage* cît și de *activitatea IgAs ale mucoasei.* Cînd aceste bariere naturale sînt depășite de virulența microbilor, apare infecția vezicală și pielorenală.

Agenții etiologici sînt reprezentați în 90% din cazuri de *enterobacterii,* bacilii gram negativi și anume : *Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter, Serratia* și *Pseudomonas.* În 10—15% intervine stafilococul rezistent la Neomicină și Penicilină.

Infecția are loc și *după explorări instrumentale, vaginale* sau *uretrale.* În mod normal uretra distală este colonizată cu diverse specii difteroide, stafilococice sau streptococice dar nu cu enterobacterii.

Scanned with OKEN Scanner

Căile posibile prin care bacteriile însămînțează parenchimul renal sînt trei : *calea hematogenă, calea limfatică retroperitoneală în care drenează vasele limfatice ale colonului* și *calea ascendentă*. Pe aceste căi rinichiul și căile urinare se pot infecta de la un focar infecțios de la distanță sau prin enterobacteriile intestinale. *Calea ascendentă*, uretră — vezică — ureter — bazinet — calice — canale colectoare, este *principala cale de infecție pielorenală mai ales la femeie*. Particularitățile anatomice ale femeii înlesnesc pătrunderea și ascensiunea bacteriilor din zona perineală spre uretră și vezica urinară (vezi fig. 9).

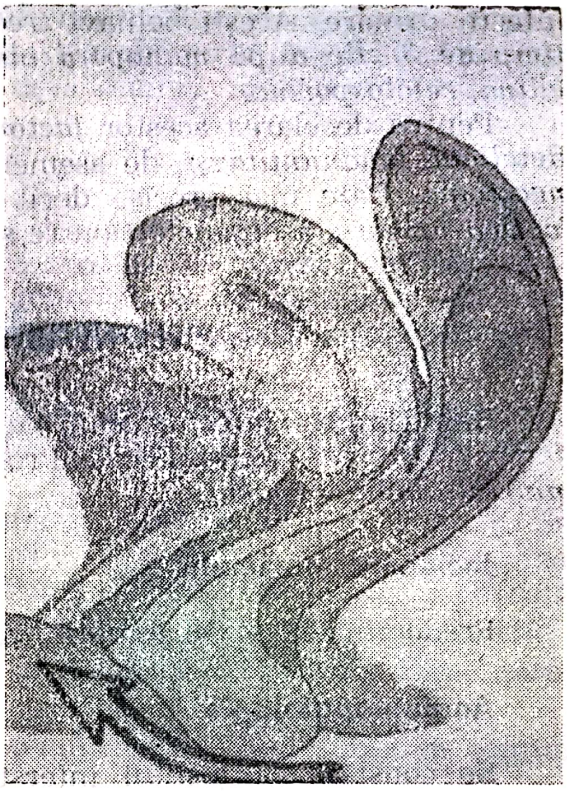


Fig. 9. Mecanismul de propagare a infecției pe cale ascendentă : anus-perineu-vagin-uretră-vezică urinară

Factorii de risc. Focarele de infecție, *locale sau la distanță*, care favorizează însămînțarea pe cale hematogenă sau ascendentă a țesutului interstițial renal și căilor urinare sînt :

— *focarele genitale la femeie (anexită, metroanexită, avorturile septice, rupturile de perineu cu incontinență urinară la efort sau cu cistorectocel)* înlesnesc infecția pe cale ascendentă sau limfatică ; *la bărbat, prostatita cronică facilitează infecția ascendentă* prin secreția scăzută de IgAs și lizozim ;

— *focarul digestiv — colonul iritabil* — favorizează dezechilibre între flora intestinală de fermentație și putrefacție și permite popularea zonei perineale cu enterobacterii patogene ; de asemenea prin *rețeaua limfatică digestivă* și *retroperitoneală*, care drenează bacterii în limfaticele renale ;

— *focarele otorinosinusale* și *cutanate* (furuncule, piodermită, acnee juvenilă) pot declanșa uneori infecția *pe cale hematogenă* cu *stafilococcus aureus* sau diverse tipuri de streptococi ;

— *uropatia obstructivă* dată de calculi *inclavați în calice, în colul vezical* sau prin *adenom de prostată*, favorizează staza urinară retrogradă, cronicizarea infecției și rezistența la antibiotice, dacă nu se corectează obstacolul pe cale chirurgicală ;

— *sarcina — prin congestia căilor urinare* (prin secreție mare de hormoni estrogeni), *prin compresiunea ureterelor*, favorizează staza și apariția pielonefritei acute care în primul trimestru poate cauza și avort spontan ;

— *terenul deficitar* — în privința apărării specifice și nespecifice (imunitate umorală, celulară, antibacteriană) la *diabetici, hepatici* și *neoplazici* ușurează infecția urinară înaltă sau joasă ;

— *iatrogenia — cateterismul uretral, cistoscopia, salpingografia, chiuretajele repetate*, dacă nu se fac sub protecție de antibiotice, determină

Scanned with OKEN Scanner

infecții urinare. Acești bolnavi *trebuie să primească cu o oră înainte și timp de 3 zile după manopera instrumentală,* antibiotice de tip *Ampicilină, cefalosporine.*

Pentru decelarea acestor *factori de risc,* se impune o *analiză clinică detaliată, amănunțită și,* de asemenea, atît un *consult urologic* cît și *ginecologic.* Date mai precise decît tușeul vaginal oferă astăzi *ecografia vezicii urinare,* a *organelor anexe* și *a rinichilor.*

PIELONEFRITA ACUTĂ (PNA)

Reprezintă o *infecție acută care interesează interstițiul, tubii uriniferi* și *sistemul pielocaliceal.* Procesul este localizat unilateral sau la *nivelul ambilor rinichi.*

Incidența maximală

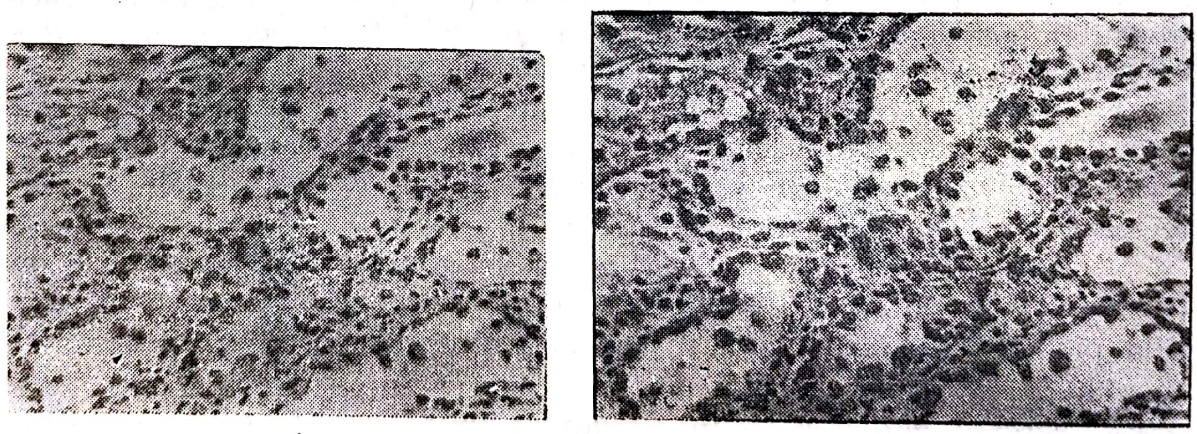
Predomină la sexul feminin, raportul femei/bărbați fiind de 4—5/1.

Anatomopatologie

Se constată în țesutul interstițial peritubular edem, infiltrat limfoplasmocitar și uneori microabcese. În centrul lor se află o zonă necrotică și în jurul ei o infiltrație cu neutrofile. Epiteliul tubular și pielocaliceal este tumefiat, congestionat, fenomen care explică hematuria moderată care însoțește leucocituria marcată. De asemenea, în corionul și submucoasa pielocaliceală se constată edem, infiltrat cu polinucleare și limfoplasmocite și, uneori, microabcese (fig. 10 A, B).

Patogenie

Infecția interstițiului, tubilor uriniferi și sistemului pielocaliceal este provocată de acțiunea directă a microbilor și toxinelor microbiene asupra acestor țesuturi. Autorii anglo-saxoni admit și intervenția unui mecanism autoimun. Din distrugerea țesutului interstițial iau naștere pro-



A B

Fig. 10. A — Pielonefrită acută interstițială — aspect microscopic — edem și infiltrație cu mononucleare a tubilor și interstițiului (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger); B — Pielonefrită acută — aspecte microscopice (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

Scanned with OKEN Scanner

teine străine, față de care sistemul limfoplasmocitar reacționează cu producerea de anticorpi. Aceștia au fost dovediți prin imunofluorescență sub forma unor depozite granulare de-a lungul membranei bazale a tubilor.

Tablou clinic

Debutul bolii este acut, prin colică renală sau durere lombară, uni- sau bilaterală, însoțită de manifestări generale de tip infecțios, tulburări digestive și tulburări de micțiune. Colica are caracterul clasic, iar lombalgia acută este supărătoare.

Manifestările generale de tip infecțios sînt febra în platou sau neregulată, însoțită de frison, transpirații profuze și stare generală deseori alterată.

Tulburările de micțiune traduc infecția pielocaliceală și vezicală. Se manifestă prin disurie, polakiurie și urini tulburi ca zeama de varză sau spălătura de carne. În această ultimă situație hematuria moderată este de regulă prezentă, dar în discordanță cu leucocituria prevalentă.

Manifestările digestive se traduc prin grețuri, vărsături alimentare, apoase și bilioase.

Tahicardia este prezentă, nu are semnificație, fiind simptom comun în orice stare febrilă.

Examenul fizic este sărac. Loja renală este sensibilă la percuție (uni- sau bilateral). Rinichiul poate fi palpabil dacă este ptozat sau există o pionefroză sau hidronefroză.

Examenele biologice descoperă semne care pledează pentru un proces infecțios. VSH este moderat sau mult crescut. Leucocitoza cu neutrofilie și apariția nesegmentatelor este un puternic argument pentru infecția acută.

Sumarul de urină și proba Addis evidențiază infecția urinară înaltă prin prezența a numeroase leucocite și celule epiteliale aglomerate și floră mobilă.

La proba Addis leucocitele sînt de ordinul miilor și zecilor de mii. Hematuria moderată de 2—3 mii pledează pentru congestia căilor urinare sau pentru prezența unui calcul în cazul litiazei urinare infectate. Cilindrii epiteliali și leucocitari apar mai rar în formele acute sancționate imediat cu antibiotice. *Urocultura* din mijlocul jetului urinar se recoltează înainte de tratament, fiind necesară pentru diagnosticul etiologic și determinarea sensibilității germenului.

Ecografia, ca metodă neinvazivă, arată rinichii de volum normal, dar zona pielocaliceală moderat dilatată iar în caz de litiază prezența unui calcul caliceal sau bazinetal.

Urografia trebuie executată la rece, ori de cîte ori ecografia arată dilatații semnificative, pentru a decela un calcul uretral sau o malformație congenitală tip ureter bifid ori bazinet dublu. Aceste afecțiuni favorizează staza, infecția și rezistența la antibiotice ; cronicizarea procesului și obstrucția uretrală duc la hidro- sau pionefroză.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție, complicații și prognostic

În 90—95% din cazuri, bolnavii au o evoluție favorabilă, spre vindecare ; restul de 5—10% se pot croniciza.

Prognosticul e favorabil la majoritatea bolnavilor. Este rezervat la cei la care boala se cronicizează. După părerea noastră cronicizarea se datorește atît tratamentului insuficient controlat, cît și terenului deficitar pe linia apărării imunitare nespecifice și/sau specifice.

Diagnostic pozitiv

Este stabilit de colica renală și lombalgia însoțită de semne de infecție bacteriană generală și urinară. Trebuie însă precizat întotdeauna agentul etiologic (prin trei uroculturi), factorii de risc, calea de infecție (ascendentă sau descendentă), focarele de infecție de la distanță și eventuala uropatie obstructivă. E necesar ca după 2 săptămîni de la debut să se practice urografia.

Diagnostic diferențial

Se face cu *cistita acută,* întîlnită la tinerele căsătorite, dar și la femei și bărbați în plină viață genitală. Este cauzată de *Chlamydia trachomatis,* de *virusurile herpetice* sau *trichomoniază.*

Clinic se traduce prin tulburări de micțiune instalate acut : disurie, polakiurie. Acestea sînt însoțite de tenesme vezicale, dureri vii în hipogastru iradiate în perineu. Uneori, urinile sînt hematurice macroscopic realizînd tabloul cistitei hemoragice, care pretează la diagnostic diferențial. Examenul fizic arată sensibilitatea suprapubiană. Urocultura este negativă sau conține 10^3—10^4 bacterii pe ml. *Examenul ecografic* arată o vezică cu pereți îngroșați din cauza congestiei și inflamației specifice și absența unui polip sau adenom, în caz de hematurie. Rinichii și bazinetul oferă relații normale. În cazul trichomonilazei examenul urinei pune în evidență *Trichomonas vaginalis.*

Tratament

Tratamentul pielonefritei acute are ca obiective : combaterea infecției, descoperirea uropatiei obstructive și cunoașterea terenului deficitar pe care evoluează boala.

Mijloace și conduită terapeutică. Repausul la pat și regimul hidrozaharat și lacto-făinos (ceaiuri, lapte, macaroane, budinci) este necesar în primele 2—3 zile. Apoi se trece la regim normal, asigurînd o diureză eficientă.

Medicamentele de elecție sînt Biseptolul, Amoxicilina, Augmentinul și cefalosporinele. *De rezervă* sînt Carbenicilina (pentru piocianic), aminoglicozidele și Colimicina injectabilă. *De excepție* amintim *Vibramicina* (Doxiciclina) și Tetraciclina. Internistii sînt rezervați în folosirea Clorocidului în infecția urinară, chiar dacă urocultura (nereușită) arată sensibilitate la acest medicament, cu nedorite și neașteptate efecte medulotoxice.

Scanned with OKEN Scanner

Pielonefrita acută : etiopatogenie, tablou clinic, tratament

PIELONEFRITA ACUTĂ

ETIOPATOGENIE

- Deficit în mecanismele de apărare locală guvernată de:
  - — IgAs
  - — leucocite, macrofage
  - — lizozim, *p*H urinar
  - — osmolaritatea urinei
- Infecţie cu enterobacterii
  - — *Coli, Proteus, Klebsiella, Enterobacter Pseudomonas aeruginosa*
  - — pe cale ascendentă, limfatică sau vasculară
- Factori de risc
  - — focare genitale, digestive, otorinosinusale
  - — uropatii obstructive
  - — sarcină
  - — cateterism fără protecţie cu antibiotice

TABLOU CLINIC

Colică renală plus tulburări de micţiune;
- — manifestări generale
- — fenomene dispeptice

Examen fizic
- — loja renală sensibilă
- — eventual rinichi palpabili şi sensibili

Sumar de urină
- — leucociturie
- — multe celule epiteliale, floră mobilă

Proba Addis
- — leucociturie şi cilindrurie semnificative

Urocultura
- — peste 10^5 colonii germeni/ml

Ecografia
- — poate arăta prezenţa unui calcul, cu dilataţie pielocaliceală

TRATAMENT

Obiective
- — tratarea infecţiei
- — descoperirea uropatiei obstructive

Tratament de elecţie
- — Biseptol, Amoxicilin, cefalosporine
- — asocierea cu Gentamicină

Tratament de rezervă
- — Vibramicin
- — Tetraciclină

Tratament de excepţie
- — Clorocidhemisuccinat
- — Carbenicilină

Pentru consolidarea rezultatelor terapeutice
- — Negram, Nevigramon, Neoxazol

Rezultatele sînt apreciate în baza a trei uroculturi negative

Scanned with OKEN Scanner

Durata tratamentului este de 2—3 săptămîni. Se începe cu Biseptol în doză de 3 tablete de 480 mg/zi timp de 3—4 zile, apoi 2 tablete/zi, timp de 2 săptămîni. Se poate continua cu o tabletă/zi încă 2 săptămîni. În terapia inițială nu trebuie folosită Ampicilina, deoarece 30% din bacilii coli (agentul cel mai frecvent) sînt rezistenți. *Cefalosporinele* din prima și a doua generație sînt folosite împotriva enterobacteriilor care produc betalactamaze. Dozele sînt de 0,5—1 g sau 2 g/zi, în raport cu preparatul. Se administrează i.m. sau i.v.

Carbenicilina sau Piopenul este indicat în infecțiile cu *Proteus, Pseudomonas aeruginosa* și *Escherichia* coli, rezistente la alte antibiotice.

Dintre aminoglicozide se preferă Gentamicina 80 mg la 8—12 ore sau Kanamicina 0,5 g la 12 ore, dar sub protecție de vitamină B_6 pentru a preveni efectele neurotoxice.

Negramul (Nevigramon) și Neoxazolul se recomandă mai ales în perioada de întreținere și consolidare a rezultatelor terapeutice obținute cu medicația de elecție.

Cistita acută se tratează la femeia gravidă cu *Amoxicilină* sau cefalosporine timp de 7 zile. Altfel, orice cistită acută se tratează cu Biseptol și la nevoie cu Amoxicilină.

Rezultatele tratamentului sînt foarte bune și trebuie controlate prin *trei uroculturi negative* la intervale de 1—2 săptămîni de la externare. Nu trebuie uitat că pentru reușita tratamentului trebuie corectată de urolog uropatia obstructivă.

Scanned with OKEN Scanner

PIELONEFRITA CRONICĂ (PNC)

PNC este o *inflamație cronică, trenantă* sau *recidivantă a interstițiului renal și pielocaliceal cu răsunet asupra funcțiilor tubulare* și, tardiv, *asupra glomerulilor*. În final, procesul inflamator cronic duce la *fibroză*, urmată de *scleroză renală cu rinichi mici, atrofici.*

Fiziopatologie

Leziunile tubulare explică *apariția precoce a tulburărilor de diluție* și *concentrație : poliurie, pseudonormalurie* cu *hipo-* și *izostenurie*, urmată de *subizostenurie*. Retenția de P.S.P. este de peste 30% la 15 minute.

Anatomopatologie

PNC are caracteristic procesul de *fibroză interstițială* cu *dilatarea tubilor*, realizînd aspectul de *rinichi pseudotiroidian*. În jurul benzilor fibroase din interstițiu există un *infiltrat polimorf cu neutrofile, macrofage* și *limfoplasmocite*. Procesul de *fibroză progresează* în jurul capsulei Bowmann, *distrugînd treptat și glomerulii. Epiteliul tubilor* este *atrofiat, turtit*, pe *alocuri dilatat* și *conține cilindri* (fig. 11).

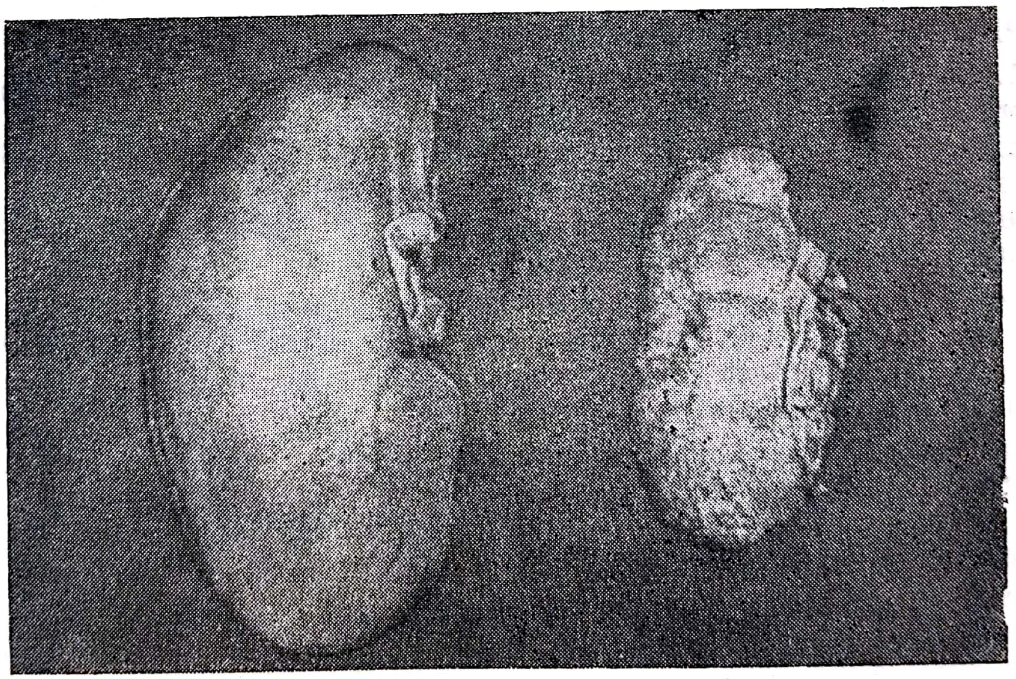
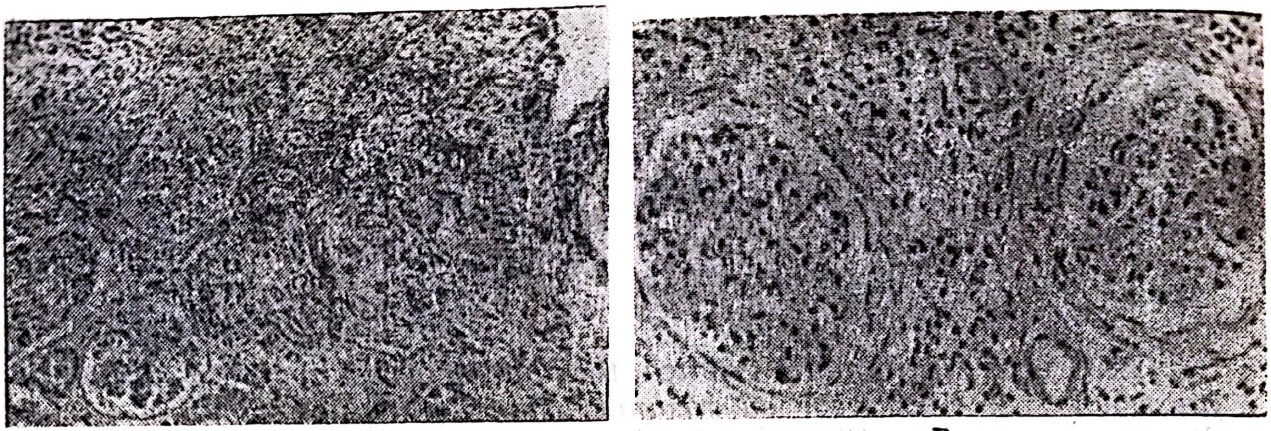


Fig. 11. Aspectul rinichiului normal comparativ cu rinichiul mic scleros din pielonefrita cronică (după Williams G.)

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 12. A — Pielonefrita cronică — aspect anatomopatologic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger) ; B — Fibroză periglomerulară și pielonefrită cronică — aspect microscopic (după J. Hamburger și W. Flamenbaum)

Calicele sînt *deformate, turtite, lățite,* luînd aspectul de *măciucă* sau *ciupercă* (se vede și pe urografie). *Mucoasa bazinetului este atrofiată ;* în corion și submucoasă există leziuni fibroase cu infiltrat polimorf. Considerăm că *leziunile inflamatorii pielocaliceale permit histopatologic diferențierea de GNC în faza terminală* (fig. 12 A, B).

Patogenie

Este posibil ca în procesul de fibroză să intervină o *reacție limfocitotoxică,* limfocitele secretînd substanțe care stimulează *producția de colagen.* Conform *patogeniei infecțioase,* fibroza este secundară infecției cronice care evoluează recurent sau insidios, mocnit, și este urmată de leziuni cicatriceale, fibroase.

Tablou clinic

PNC evoluează în 3 stadii : *latent, manifest* și *terminal.*

1. **Stadiul latent :** deosebim forme asimptomatice și simptomatice. *În formele asimptomatice* bolnavul este descoperit întîmplător în 30% din cazuri, cu ocazia examenelor periodice și al unui *sumar de urină,* care arată *leucociturie* și *bacteriurie semnificative.* Deficitul funcțional este evidențiat de hipostenurie și retenție de 20—30% a P.S.P.-ului (Phenol-Sulfon-Phtaleină), la 15 minute.

Ecografia arată o *îngustare a corticalei și medularei,* zona pielocaliceală este neomogenă. *Urografia* evidențiază deformații ale *tijelor caliceale* care apar *subțiri, întrerupte. Calicele* apar *turtite în formă de măciucă, ciupercă* sau de *farfurie.*

În formele simptomatice bolnavii prezintă pusee recurente de „*cistită*" traduse prin *disurie, polakiurie* și *urini tulburi,* alteori, chiar *pusee acute* cu *durere lombară, febră* și *tulburări de micțiune.* Dacă nu se *practică urocultura, ecografia* și *urografia, diagnosticul poate scăpa* sau poate fi pus tardiv.

2. **Stadiul manifest :** este marcat de *apariția retenției azotate, ureea atingînd valori de 0,50 mg—0,60 mg,* iar *creatinina de 2—3 mg%.* Sînt prezente semnele *infecției urinare* înalte și joase traduse prin *tulburări de*

micțiune. Leucocituria și *bacteriuria sînt semnificative.* În sedimentul urinar se constată *celule epiteliale, multe leucocite* și *rari cilindri epiteliali și leucocitari.* La *proba Addis,* leucocitele sînt în număr de mii și zeci de mii.

Proteina *Tamm Horshfal* este prezentă și necesită o tehnică specială pentru a fi evidențiată, dar nu are valoare practică.

Uroculturile, după *toaleta genitală* și *din mijlocul jetului urinar,* relevă *bacteriurie semnificativă* și permit și testarea sensibilității germenului cultivat. Sînt și bolnavi care se prezintă pentru prima dată la medic cu semnele unei anemii cronice, zisă feriprivă, rezistentă la tratament. În asemenea situații, semnele de infecție urinară și IRC manifestă stabilesc diagnosticul.

Ecografia descoperă *rinichi mici cu contur boselat, zona centromedulară îngustată,* iar cea *pielocaliceală redusă în volum.* Uneori pune în evidență *calculi caliceali* sau *bazinetali.*

Radiografia renală pe gol arată umbre renale mici, cu contur neregulat.

Urografia evidențiază *rinichi boselați, tije caliceale îngustate, calice în formă de măciucă, ciupercă* sau *farfurie.* Dispare aspectul clasic de „cupă de șampanie".

Biopsia renală are *indicație formală* și arată aspectele menționate la anatomie patologică.

Probele funcționale dau *relații discordante, clearence-ul de P.S.P.* trebuie să arate o *retenție de peste 30—40% la 15 minute.*

3. *În stadiul uremic* apar *manifestările clinice polimorfe menționate la IRC, ureea variază între* 0,80 mg—2 g%, iar *creatinina peste* 10 mg%. Valorile retenției azotate sînt importante pentru indicarea dializei și/sau transplantului renal.

Urografia nu este indicată. Se practică uneori în *perfuzie lentă.* Datele oferite de *radiografia renală pe gol* și *ecografie,* care arată *rinichi mici,* cu *margini mutilate,* sînt suficiente.

Examenul urinei arată *leucocituric, bacteriurie semnificativă, densitatea este izo-* sau *subizostenurică. Numărul de nefroni restanți* este concordant cu stadiile evolutive menționate la IRC.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se bazează pe *semnele infecției urinare înalte, micșorarea de volum a rinichilor* și *semnele biofuncționale ale IRC.*

Diagnostic diferențial

Are în vedere o *infecție supraadăugată* pe o GNC. Teoretic intră în discuție tuberculoza renală și guta.

În *tuberculoză,* urografia arată aspecte caracteristice și inocularea urinei în mamelele femelei cobai evidențiază granulomul caracteristic tuberculozei. În urină, prin proba Ziehl-Neelsen, se pune în *evidență bacilul Koch.*

Guta are ca semne caracteristice *manifestările articulare* și *creșterea acidului uric.* Am avut în observație un bolnav cu gută și semne de suprainfecție urinară, dovedite bacteriologic. Din punct de vedere clinic, prezenta de 6—7 ani repetate pusee de poliartrită, inițial 2—3

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 8

Pielonefrita cronică : etiopatogenie, tablou clinic, tratament

PIELONEFRITA CRONICĂ

ETIOPATOGENIE

- Deficit în mecanismele de apărare locală
- Infecții repetate cu enterobacterii
- Factori de risc care favorizează infecția
- Anatomopatologic
  - fibroză interstițială
  - dilatarea tubilor cu aspect pseudotiroidian
  - infiltrat polimorf cu neutrofile, limfocite, macrofage
  - leziuni caliceale și bazinetale

TABLOU CLINIC

- Stadiul latent
  Forme asimptomatice descoperite prin:
  - examen de urină
  - uroculturi repetate, ecografie + urografie

  Forme simptomatice
  - pusee recurente de infecție urinară
  - urocultură semnificativă
  - aspect ecografic și urografic caracteristice
- Stadiul manifest
  - retenție azotată
  - anemie
  - uroculturi semnificative
  - ecografic rinichi reduși de volum
  - urografic-deformări caliceale caracteristice
- Stadiul terminal uremic
  - manifestări caracteristice ale IRC

TRATAMENT

- Profilactic se tratează corect
  - infecțiile recurente
  - uropatia obstructivă
  - ruptura de perineu
- Curativ are ca mijloace
  - regimul igieno-dietetic și antibiotice adaptate stadiului de IRC
  - dializa iterativă și transplantul pe criteriile stabilite în acest sens

Scanned with OKEN Scanner

pusee pe an, apoi lunar 4—5 pusee. Fenomenele articulare aveau o vechime de 7 ani și etichetate „poliartrită deformantă". *Scintigrafia* și *ecografia* au pus în evidență *rinichiul stîng mult micșorat de volum,* cu 3 cm față de cel drept, care avea 9 cm axul lung.

Evoluția PNC este progresivă *către IRC* și *moarte.* Șansa de supraviețuire se apreciază la cîțiva ani de zile.

Forme clinice particulare, mai rar întîlnite, sînt *pielonefrita cronică* cu *pierdere de sare* sau *de potasiu.* Diagnosticul se bazează pe semnele clinice ale hiponatremiei și respectiv hipokaliemiei, dar mai ales pe dozarea corectă a acestor electroliți în urină și în ser.

Tratament

Tratamentul este *profilactic* și *curativ.*

Cel *profilactic* se referă la *tratarea corectă a pielonefritei acute* și a *recurențelor* cu *chimioterapice* și *antibiotice.* De asemenea, trebuie descoperită la timp o *cauză obstructivă,* un *calcul caliceal* ori *bazinetal.* Cistoscopia se face numai sub *protecție de antibiotice* și numai dacă este absolut indicată. De asemenea, se corectează chirurgical, în timp util, *ruptura veche de perineu* și *cistorectocelul, însoțite de incontinență urinară de efort.*

Tratamentul curativ. Are ca mijloace *regimul igieno-dietetic, tratarea infecției, dializa iterativă* și *transplantul renal.*

Conduita terapeutică. Tratarea PNC este adaptată în raport cu stadiul IRC.

Regimul igieno-dietetic cu *aport adecvat de apă, sare, proteine* și *potasiu* reprezintă *tratamentul conservator de bază,* cînd sînt prezente *semnele de IRC* (vezi : „Tratamentul IRC").

Infecția urinară se combate cu *antibiotice de elecție* și *rezervă* avînd în vedere faptul că doza lor trebuie stabilită în *funcție de stadiul* IRC.

La dializa iterativă și transplantul renal se apelează în funcție de criteriile arătate la „Tratamentul IRC".

Rezultatele terapeutice sînt apreciate pe baza parametrilor clinici și biologici, caracteristici stadiilor evolutive ale IRC.

Scanned with OKEN Scanner

LITIAZA RENALĂ ȘI VEZICALĂ

Definiție

Este o *boală frecventă* caracterizată prin *formarea de calculi în căile urinare, calice, bazinet* sau în *vezica urinară*. Calculii formați în *calice* și *bazinet*, dacă au un *calibru sub 1 cm*, pot fi angajați în *ureter*, de unde sînt *eliminați* sau *pot rămîne inclavați în ureter*, dînd complicații.

Compoziție chimică. Ca structură *chimică* sînt formați din *oxalați* sau *fosfați de calciu*. Sînt *radioopaci* și *vizibili* la *radiografie renală pe gol*. Calculii din *urați* și *fosfați amoniaco-magnezieni* sînt *radiotransparenți* și nu sînt descoperiți de *radiografia renovezicală pe gol*. Foarte rar se întîlnesc *calculii de xantină, glicină*, care de asemenea sînt radiotransparenți și necesită urografie sau ecografie.

Localizarea topografică și incidența maximală. Se pot *forma în unul* sau *în ambii rinichi*. Litiaza renală unilaterală cu *calculi unici* apare la *50% din bolnavi*; cu *calculi multipli survine la 40% din bolnavi*, iar *litiaza bilaterală cu calculi unici* sau *multipli la 10% din bolnavi*.

Morfologia calculilor. Ca mărime sînt *granulari*, cu diametru între 1—5 mm, și *se pot elimina fără durere*. Calculii cu diametre *sub 1 cm migrează din bazinet în ureter* și dau *colică renală* sau *se opresc pe traiectul ureterului* și *provoacă în timp hidronefroză*. *Calculii de calibru mare, peste 1 cm, rămîn în bazinet. Calculii giganți sînt coraliformi* și iau *forma calicelor și bazinetului. Ca formă*, sînt rotunzi, alungiți sau neregulați, cu aspect granulat ca o mură. Cei neregulați, cu asperități, irită și lezează mucoasa pielocaliceală și ureterală și determină hematurie.

Consistența. Calculii formați din *oxalați, fosfați* sînt *duri*, iar cei *fosfo-amoniaco-magnezieni* sînt *sfărîmicioși*.

Etiopatogenie

Mecanismul intim de formare a calculilor rămîne necunoscut. Nu știm de ce precipită oxalații, fosfații și urații în urina unor oameni. Sînt subiecți care *elimină permanent sau periodic cantități mari de săruri*, fără ca acestea să precipite și să formeze *„pietricele biologice"*. Se vorbește în asemenea situații de *nisip urinar*, termen nejustificat ca diagnostic, căci *alertează bolnavul care umblă să se vindece de „nisip urinar" de la medic, la medic*.

În patogenia litiazei urinare sînt incriminați mai mulți factori. **Factorii primari** sînt codificați în *metabolici, renali* și *intestinali*. Cei **secundari** *sînt* factorii de risc și reprezentați de *infecția urinară*, de *condițiile etiologice* și *modificările pH-ului urinar*.

Factorii primari

1. *Tulburările metabolice și terenul genetic*. Litiaza renală cu formare de calculi în calice și bazinet este o litiază de organism. Rolul prin-

cipal îl joacă tulburările în *metabolismul oxalaților, uraților* și *calciului*. Producția și sinteza crescută a acestor săruri are la bază o predispoziție genetică. Ca dovadă este faptul că litiaza se întîlnește la mai mulți membri din familie. *Antecedentele arată* o predispoziție pe linie directă, maternă, paternă sau colaterală în sensul existenței litiazei la unul din membrii direcți sau colaterali. Acești subiecți produc și elimină o cantitate mare de asemenea săruri care precipită în urină, care se știe că în mod normal este o soluție suprasaturată de săruri, menținute în soluție.

2. *Rinichiul, ca organ litiazic*, intervine *printr-o filtrare crescută* de urați, calciu, fosfați și oxalați, dar mai ales o *reabsorbție scăzută de urați, calciu* și *fosfați*. Sînt studii care arată că în momentul în care *eliminarea zilnică de oxalați depășește 50 mg*, sau *700 mg de urați de Na ori 30 mg de calciu*, aceste săruri precipită în urină. Nu se știe dacă *deficitul de reabsorbție* este *genetic* sau *influențat de filtrarea glomerulară crescută, depășind* astfel *capacitatea maximă de reabsorbție tubulară*. De asemenea, rinichiul intervine printr-o *eliminare sau producție scăzută de coloizi protectori* cum sînt *glicoproteinele, hialuronidazele, acidul glicuronic* și *IgAs de mucoasă*.

Pentru acest argument pledează faptul că litiaza se întîlnește *frecvent la oamenii de grup sangvin A II și 0 I*. Nu trebuie uitat însă că marea majoritate a oamenilor sînt purtători de grup sangvin în procent de 38% A II, 42% 0 I, 15% B III, 5% B IV. Se știe însă că aproape o treime din purtătorii de grup A II și 0 I sînt *hiposecretori* de *IgAs și glicoproteine protectoare care asigură solubilizarea sărurilor*.

3. *Intestinul și absorbția mare de oxalați, fosfați, urați și calciu*. Sînt oameni care, *chiar la o alimentație echilibrată, absorb mari cantități de calciu, de oxalați și fosfați*. Este posibil să intervină și aportul mare de vegetale, carne și de Ca din produsele lactate.

Factorii secundari

a. *Infecția urinară* favorizează formarea nucleelor de precipitare a sărurilor, acestea fiind mucoproteinele și celulele epiteliale tubulare descuamate. Calculii micști fosfo-amoniaco-magnezieni se întîlnesc în cistite și pielonefrite. *Bacilii gram-negativi produc ureaze* care desfac ureea în NH_3, care în *prezența ionilor de* H^+ *și* Mg^{++} determină *precipitarea fosfaților*, ducînd la *formarea calculilor fosfo-amoniaco-magnezieni*. Precipitarea are loc în vezica urinară și de aceea *urologii* numesc litiaza vezicală, *litiază de organ*.

b. *Modificările pH-ului urinar. În urina acidă* precipită *urați și oxalați*, iar în cea *alcalină sărurile de fosfor, amoniu și magneziu*. În sprijinul ipotezei vin rezultatele bune obținute cu *ape minerale alcaline în litiaza oxalică și urică* și cu *ape acide în litiaza fosfoamoniacală*.

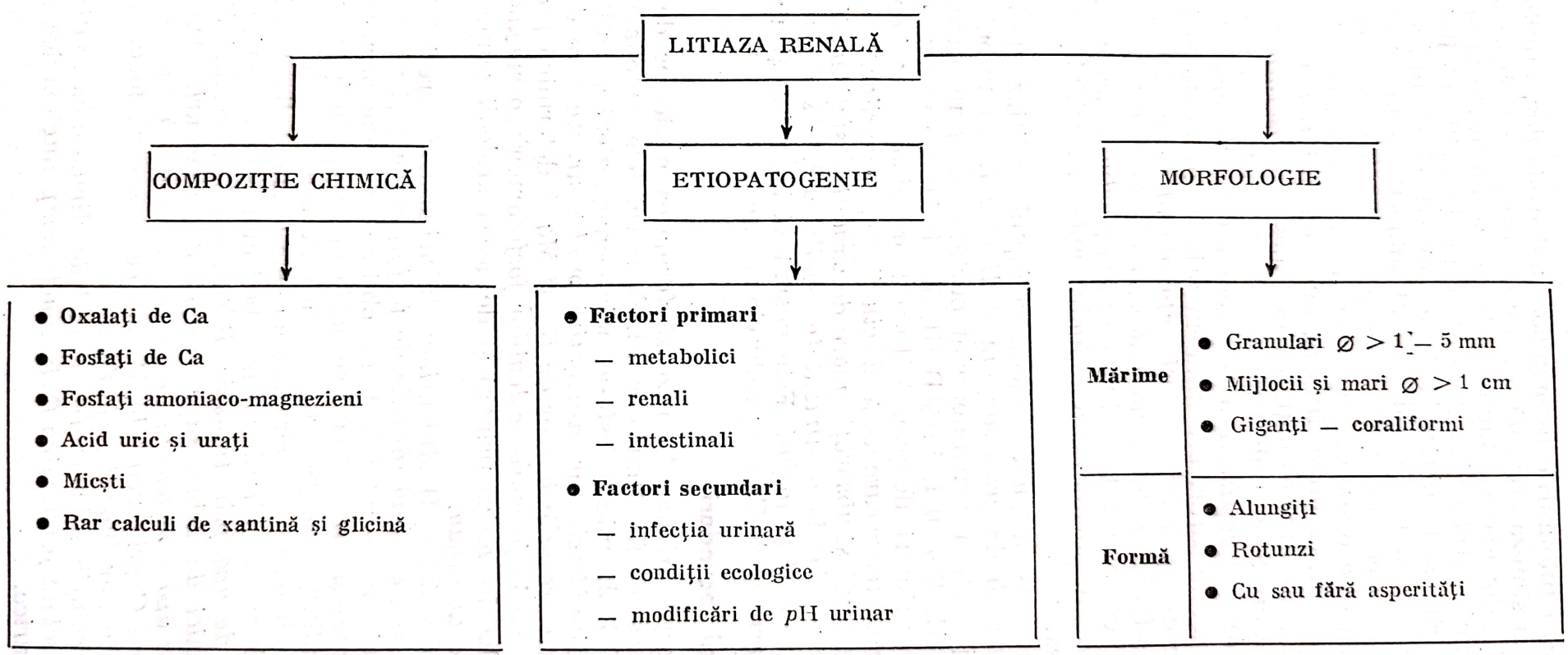
c. *Condițiile ecologice*. Litiaza urinară este *întîlnită în zonele cu climat cald, solicitant — excitant*, cum este și clima din *sudul țării noastre*. În acest climat se stimulează metabolismul, se consumă *multe vegetale, pierderile de apă prin transpirații sînt mari* favorizînd eliminarea unei *cantități mici de urină, supraconcentrată în săruri*. De asemenea, *în aceste zone apa este bogată în calciu, săruri de magneziu. Aportul mare de vitamina C prin vegetale, de citrice și sucuri, favorizează precipitarea oxalaților, uraților și fosfaților*.

d. *Obiceiurile alimentare. Abuzul de alimente cu conținut crescut de proteine, lactate și vitamina* D_2 *în zonele temperate* explică apariția *litiazei oxalice și urice*.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 9

Litiaza renală : compoziție chimică, etiopatogenie, morfologie



Scanned with OKEN Scanner

Tablou clinic

Se cunosc forme asimptomatice și simptomatice.

În formele asimptomatice, calculii mari sau coraliformi, care locuiesc în bazinet și/sau calice, sînt descoperiți întîmplător cu ajutorul *ecografului, radiografiei abdominale pe gol* făcută pentru o discopatie lombară sau chiar pe masa de autopsie.

Formele simptomatice sînt *colicative și necolicative*, discutate pe larg la *capitolul „Bolnavul renal"*. Ca formă particulară amintim *coxalgia paroxistică reflexă* întîlnită la bolnavii care episodic se plîng de dureri paroxistice în articulația șoldului. O altă formă particulară este litiaza *fosfocalcică recidivantă*, cu *colici repetate* și *eliminări de numeroși calculi*. Se întîlnește mai ales la femei tinere purtătoare de *adenom paratiroidian*.

Examenul obiectiv în *litiaza renală* este sărac în date clinice. *Loja renală* este *sensibilă* la percuție, *rinichiul* este *palpabil* în caz de *ptoză* sau la un bolnav *cu trecut colicativ*, unde *litiaza s-a complicat cu hidronefroză*.

Examenele biologice. Sînt *orientative* sau *de certitudine* și *confirmă diagnosticul clinic*.

Sumarul de urină. Hematuria poate fi totală, cînd culoarea urinei este asemănătoare cu *„pepsi — cola"*. Cel mai adesea *hematuria este microscopică*. În sediment hematiile sînt nenumărate (sute de mii). *Hematuria microscopică* este etichetată în denumirea „hematii foarte frecvente".

La proba Addis hematiile sînt în număr de mii sau de zeci de mii. În caz de *infecție adăugată* (pielonefrită cronică) apare *leucocituria* și *bacteriuria semnificativă*.

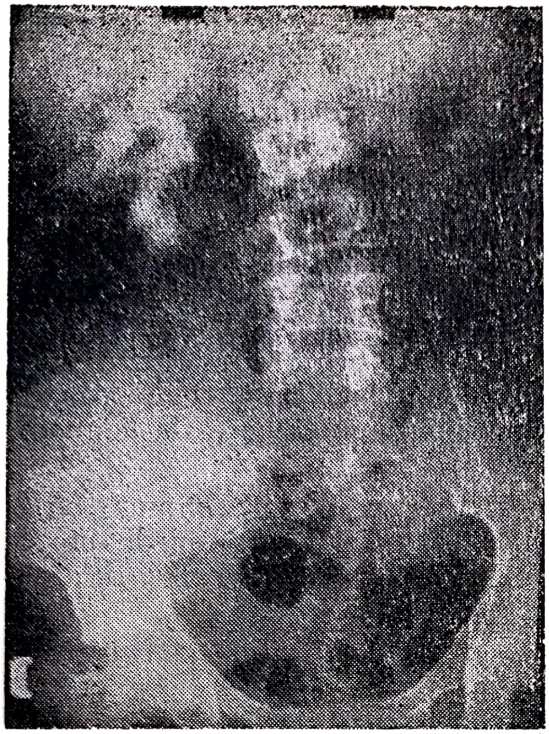
Ecografia pune în evidență calculul : o umbră hiperecogenă cu con de umbră posterioară cînd acesta este situat în *bazinet* sau *calice*. Cînd calculul este angajat în *ureter*, apar *dilatații pielocaliceale semnificative* și *urografia* confirmă *prezența calculului*. În hidronefroză se găsește un *rinichi mare*, cu *dilatații pielocaliceale* importante, și cu o *îngustare a zonei corticomedulare*, cînd *rinichiul este compromis histologic și funcțional*.

Am observat că la femeile cu sindrom premenstrual există o congestie pielocaliceală uneori semnificativă tradusă prin durere lombară colicativă, care dispare o dată cu apariția ciclului. Este o colică tuboovariană însoțită de congestia mucoasei bazinetale și ureterale care explică durerea înaltă lombară. Ecografia și urografia nu pun în evidență calculi, dar menționează dilatații pielocaliceale.

Radiografia pe gol are valoare în cazul unui calcul opac situat în zona *umbrelor renale* sau pe *traiectul ureterului lombar*. Sînt dubioase imaginile *calcare din micul bazin* și de la nivelul joncțiunii uretero-vezicale.

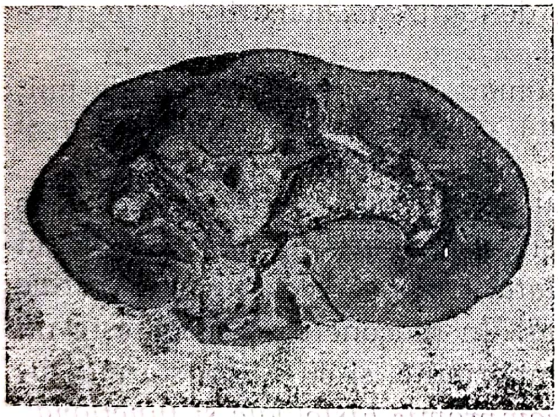
Urografia are azi meritul *să completeze informațiile date de ecografie* în cazul *calculilor angajați în ureter* și în caz de *hidronefroză*. Deocamdată unii urologi sînt rezervați numai față de datele oferite de ecografie, preferînd tot urografia (vezi fig. 13 A, B, C, D, E).

Scanned with OKEN Scanner

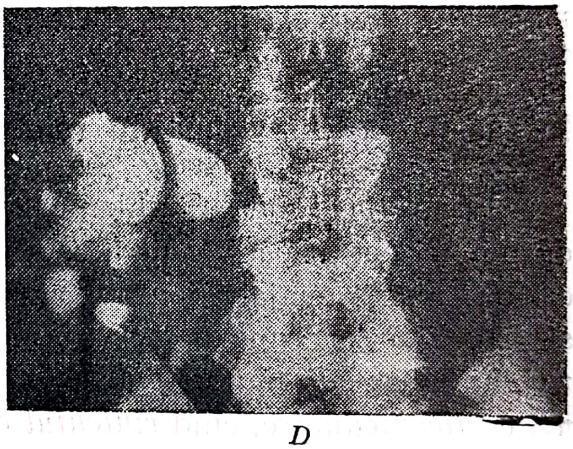


A

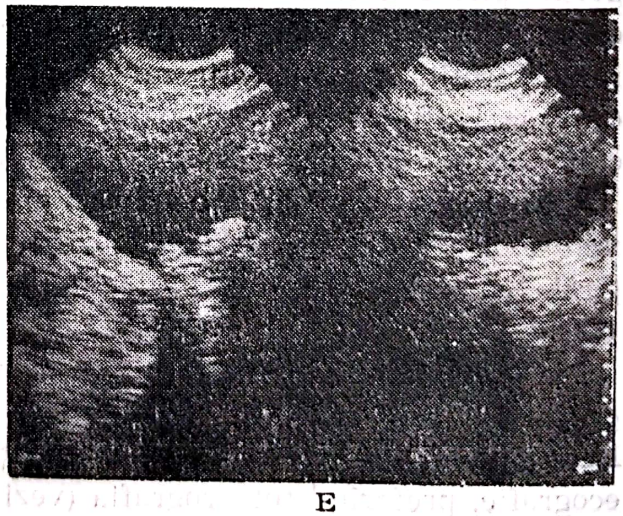
B



C



D

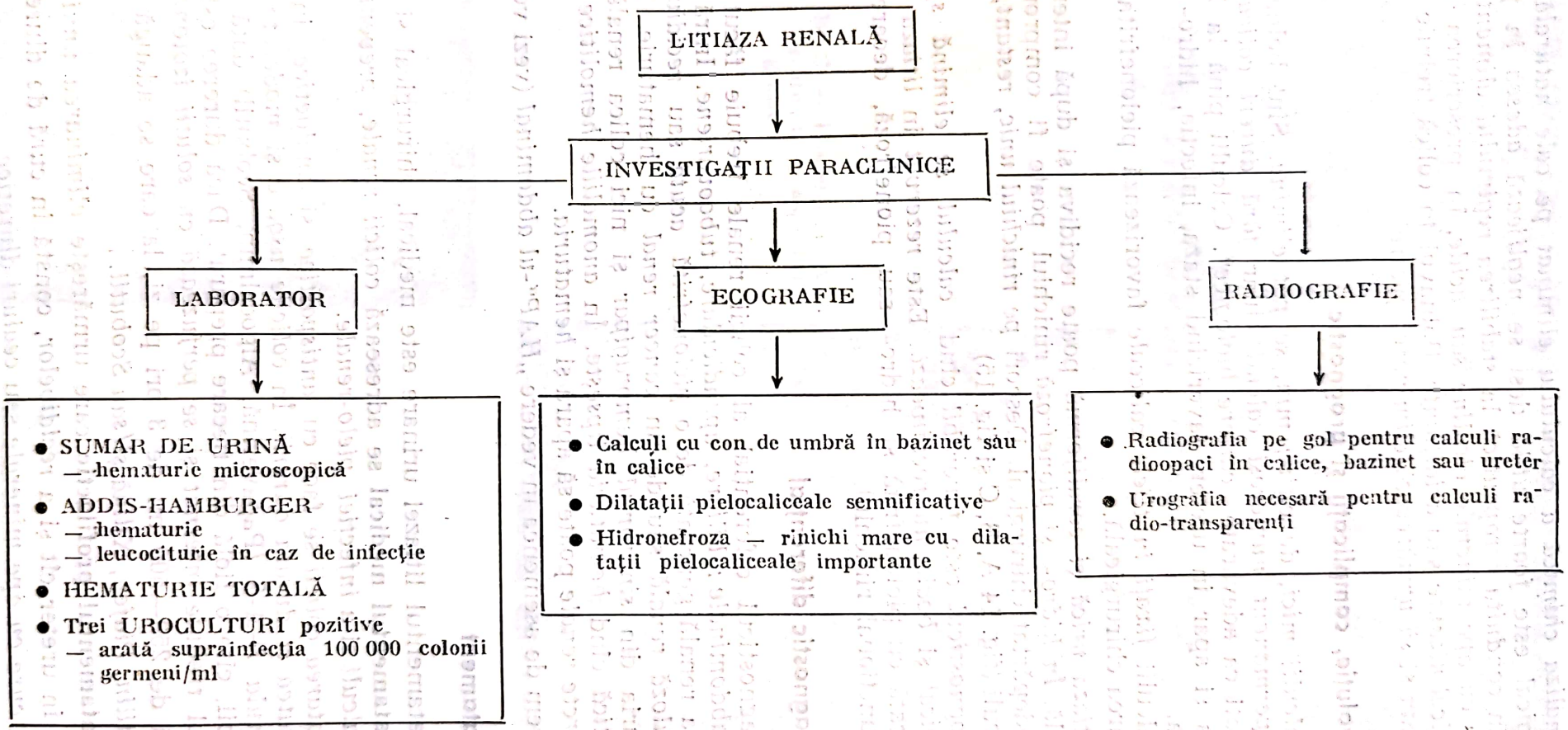


E

Fig. 13. A — Calcul coraliform drept ; B — Dilatație pielocaliceală dreaptă prin calcul la joncțiunea pielo-ureterală. Hipotonie bazinetală ; C — Litiază renală. Calcul în calice și bazinet (după Williams G.) ; D — Radiografie renovezicală simplă. Calcul coraliform (după Williams G.) ; E — Ecografie vezicală — calcul vezical.

Scanned with OKEN Scanner

Litiaza renală : investigaţii paraclinice



Analiza chimică a calculului eliminat pe cale naturală sau *extras chirurgical* este *foarte utilă* deşi se *neglijează adesea în practică*. Ne ajută în *conduita terapeutică* la *stabilirea regimului alimentar*, indicaţia *curelor cu ape minerale alcaline sau acide*, în prescrierea *medicamentelor alcalinizante* sau *acidifiante*. Bolnavul în colică trebuie *să urineze în borcan* şi *să urmărească eliminarea pietrei*.

Evoluţie, complicaţii şi prognostic

Calculii mici, de cîţiva mm, se pot elimina. Sînt bolnavi care *elimină permanent numeroşi calculi* chiar *fără dureri colicative* şi sînt etichetaţi ca adevărate *„cariere biologice"*. Calculii pînă la 1 cm se pot elimina şi apar în ureter, favorizînd staza, infecţia, hidro- şi/sau pionefroza.

Calculii *fixaţi în tijele caliceale* favorizează pielonefrita şi necesită extirparea chirurgicală.

Litiaza urică şi coraliformă poate recidiva şi după intervenţia chirurgicală. *În hidro- şi pionefroză* rinichiul poate fi compromis şi trebuie îndepărtat chirurgical. Deseori *pe rinichiul unic, restant*, pot apărea noi calculi (fig. 14 A, B, C şi fig. 15).

Prognosticul este *favorabil* cînd *calculul se elimină spontan* sau *chirurgical* şi *boala nu recidivează*. Este *rezervat* în *litiaza recidivantă*, complicată cu pielonefrită şi hidro- sau pionefroză, deoarece compromite funcţional rinichiul.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al colicii renale trebuie făcut cu *marile colici abdominale: biliare, apendiculare, tuboovariene*. Intră în discuţie şi colica renală generată de o *pielonefrită acută* sau *recidivantă*, de o *tuberculoză renală* sau de un *cancer renal* cu hematurie. Nu se uită hematuria din *sindromul hemoragipar* şi nici colica renală din *criza hemolitică* cînd *hematuria lipseşte*. În *anomaliile hemolitice* complicate cu *infarcte renale* poate să apară şi *hematuria*.

Avem de asemenea în vedere *„HAP"-ul abdominal* (vezi vol. III).

Tratament

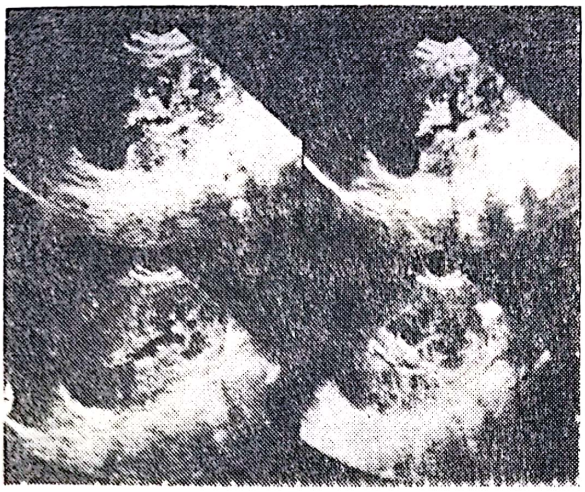
Tratamentul litiazei urinare este medical, chirurgical şi balnear.

Tratamentul medical se adresează *colicii renale, prevenirii formării altor calculi* şi a *infecţiei pielo-renale*.

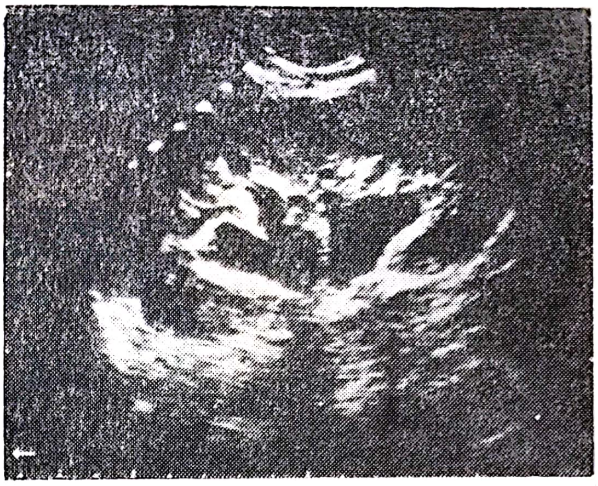
Tratarea colicii se face cu *antispastice* şi *analgetice* în funcţie *de intensitatea* şi *durata durerii*. În *colicile uşoare* şi *moderate* se recurge la *formula P-A-S* (Papaverină, Algocalmin, Scobutil) dată *per or* sau injectabil, cîte o fiolă din fiecare preparat. Dacă durerea este puternică bolnavul *trebuie internat* şi *se perfuzează cu soluţii izotone, glucozate*, în doză de 250—500 ml de 3 ori pe zi, la care se adaugă cîte *o fiolă de Miofilin, Piafen, Xilină şi/sau Scobutil*.

Tratamentul profilactic care urmăreşte *eliminarea unui calcul mic* angajat în ureter cît şi a *recidivelor*, constă în *cură* de diureză. Se apelează la *cure cu ape minerale* sau *ceaiuri diuretice*.

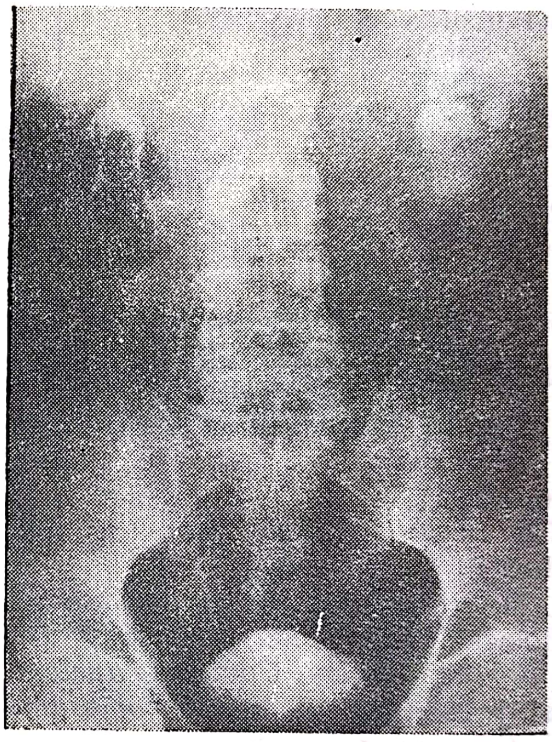
Scanned with OKEN Scanner



A



B



C

Fig. 14. A, B, C — Pionefroză. A și B — aspect ecografic, C — aspect urografic.

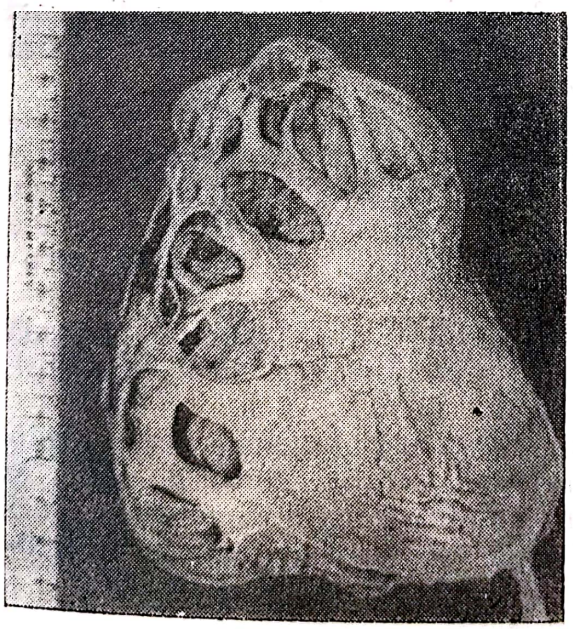
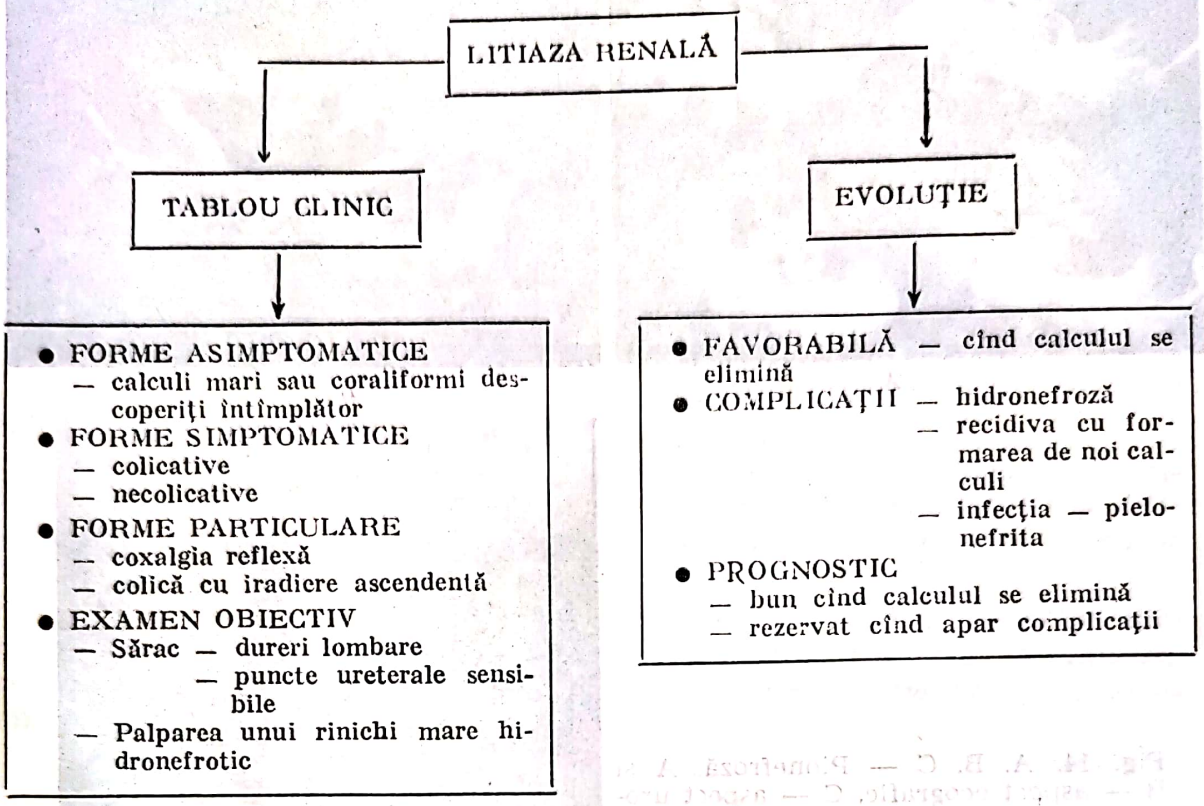


Fig. 15. Hidronefroză secundară pensării prin arteră aberantă a joncțiunii pielo-ureterale drepte (după Williams G.)

Scanned with OKEN Scanner

Litiaza renală : tablou clinic, evoluție



Curele hidrominerale. Sînt indicate *două cure pe an, mai mulți ani consecutiv* în stațiunile *Olănești* și *Căciulata,* cu ape *acratopege* care asigură o bună diureză și spălarea aparatului urinar de săruri. *Se indică în orice litiază.* Doza de apă este de 25—30 ml/kg corp/zi, care se bea în 5—6 prize.

De *apele alcaline* de la *Slănic Moldova* și *Sîngeorz de Năsăud,* beneficiază *litiaza acidă, oxalică* și *urică.* Numărul de cure este același. La *Borsec, Buziaș, Covasna, apele carbogazoase* sînt indicate după aceleași prescripții în *litiaza fosfo-amoniaco-magneziană* sau în *litiaza cu infecție supraadăugată.*

Ceaiurile diuretice sînt *ceaiurile diuretice nr. III* care conțin *cozi de cireșe, pir* și *mătase de porumb* (se pot procura de la „plafar"). Doza de ceai este de 1—1,5 l/zi în 4—5 prize.

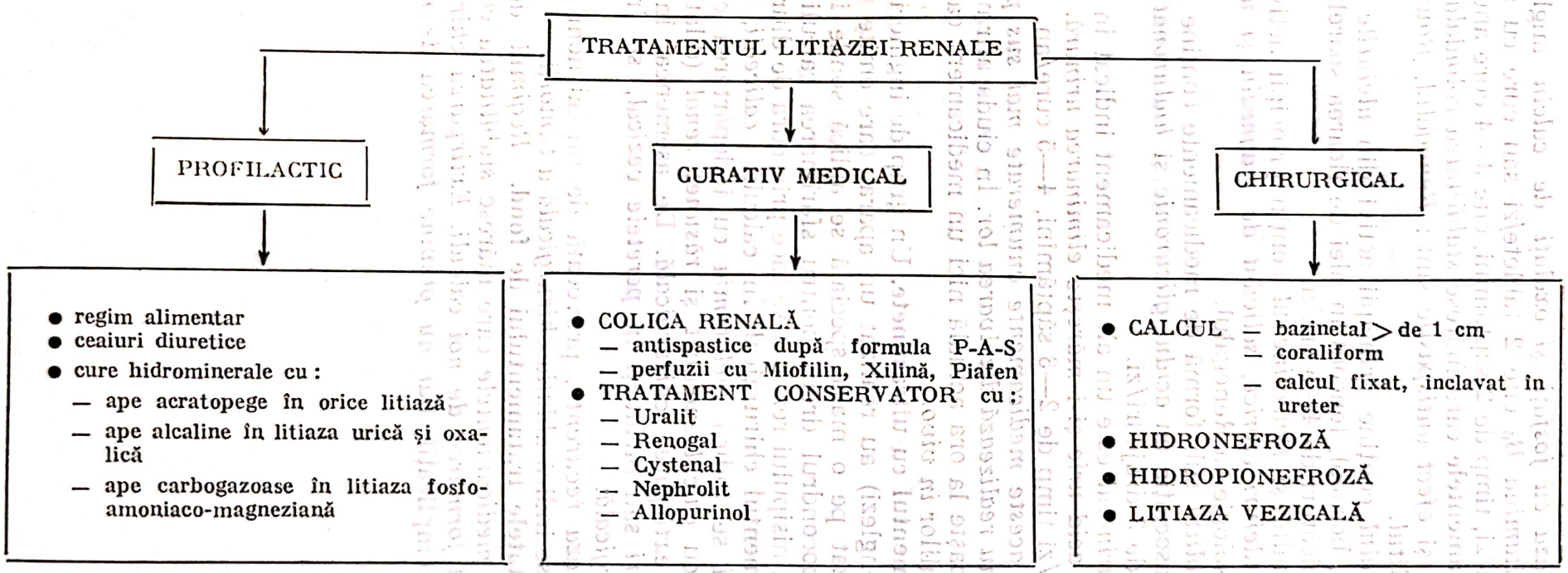
Tratamentul profilactic mai urmărește și *corectarea obiceiurilor alimentare.* În *litiaza oxalică* se reduc *legumele* și *sucurile bogate în vitamina C.* Legumele care trebuie reduse sînt : *castraveții, știevia, fasolea, mazărea, roșiile, spanacul, sfecla, țelina* și *varza.* Dintre fructe amintim : *caisele, prunele, piersicile,* iar dintre băuturi nealcoolice : *cacaoa, cafeaua* și *sucul de citrice.*

În *litiaza urică* se recomandă ca bolnavul cu plus ponderal să scadă în greutate și să renunțe la a consuma : *creier, rinichi, ficat, caltaboși, fudulii, conserve* și mai ales *carne de vînat.*

Medicamentul alcalinizat care modifică *p*H-ul urinar este *Uralitul U* sub formă de granule sau drajeuri. Conține *citrat de sodiu și potasiu care alcalinizează urina și împiedică precipitarea uraților.* Doza se ajustează sub controlul *p*H-ului urinar cu ajutorul unei hîrtii indicatoare atașate preparatului.

Scanned with OKEN Scanner

Litiaza renală : tratament



Scanned with OKEN Scanner

În *litiaza cu fosfați și oxalați de calciu* anglosaxonii recomandă cure cu *vitamina* B_6 cîte 2 tablete/zi sau cure cu sulfat de magneziu cîte o fiolă/zi, timp de 2 săptămîni, cîte 3—4 cure anual.

Medicamentele care măresc *stabilitatea coloidală a urinii cresc diureza* și au și *efect antispastic* sînt : *Renogalul, Rowatinexul, Cystenalul* și *Nephrolitul.*

Renogalul conține principii activi din *uleiurile eterice* (pinen, canfen, cineol, borneol, fencon) în ulei de floarea soarelui. Se administrează 3—5—10 picături de 4—5 ori/zi.

Cystenalul și Rowatinexul conțin principii activi din planta *Rubia tintorum, uleiuri eterice, salicilat de magneziu și ulei de măsline.* Are aceeași posologie ca Renogalul.

Nephrolitul sub formă de medicamente conține *extracte din diverse plante* în asociație cu *acidul glicuronic* și *hialuronatul de potasiu.* Posologia este de 3 drajeuri/zi.

Allopurinolul este un alt medicament indicat în litiaza urică. Inhibă *sinteza de acid uric* și-i *mărește eliminarea urinară.* Se folosește în doză de 100 mg/zi timp de 2—3 săptămîni, 4—5 cure/an.

Toate aceste medicamente enumerate mai sus previn formarea calculilor și nu realizează dizolvarea lor. În ciuda afirmațiilor din prospecte nu se cunoaște la ora actuală nici un medicament care să producă dizolvarea calculilor *in vivo.*

Tratamentul cu ultrasunete. Un grup de ingineri și medici (germani, francezi, englezi) au realizat un aparat care emite *ultrasunete.* La bolnavul așezat pe o masă specială se aplică sonde în regiunea lombară sau în hipocondrul drept pentru sfărîmarea calculilor renali și biliari. Eliminarea nisipului rezultat se face prin cură de diureză.

Tratamentul chirurgical. În calculii *caliceali, bazinetali mari* sau *coraliformi* se indică *pielotomia* cu îndepărtarea calculilor. În *litiaza ureterală* cu *calcul inclavat* și *răsunet renal* (dilatația pielobazinetală) se *indică extirparea chirurgicală.* De asemenea, în *litiaza vezicală cu calculi mari* sau *inclavați în peretele vezical,* se indică eliminarea pe cale *chirurgicală.*

În *litiaza recurentă,* provocată de un adenom paratiroidian hipersecretant, se indică *ablația chirurgicală a tumorii.*

Rezultatele tratamentului de fond. *Regimul alimentar, curele de diureză* și *medicamentele* care măresc *stabilitatea coloidală a urinii,* pot *să prevină formarea de noi calculi. Extirparea chirurgicală* nu este urmată de complicații, *dar nu previne formarea de noi calculi.*

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ (IRA)

Este un **sindrom funcțional** caracterizat prin alterarea rapidă și potențial reversibilă a funcțiilor renale. În principal sînt perturbate datorită procesului acut, *funcțiile de formare a urinii, eliminarea de produși azotați* și *menținerea echilibrului acido-bazic și hidroelectrolitic.*

Etiopatogenie

După date statistice, *la aproape 60% din bolnavi,* insuficiența renală acută (IRA) este provocată de *boli chirurgicale, urologice* și *ginecologice.*

A. **Afecțiunile chirurgicale** care duc la IRA în 40% din cazuri sînt :

— *șocul posttraumatic,* mai ales în traumatisme cu distrugeri musculare, mioliză și eliberarea de mioglobină ;

— *șocul hipovolemic* provocat prin *hemoragii interne digestive superioare și inferioare, rupturi de organe interne* (ruptură spontană de splină sau ruptură de ficat și splină, posttraumatice) ;

— *șocul postoperator* după operații laborioase.

B. **Cauzele urologice** întîlnite în 18—20% din cazuri și care duc la IRA sînt :

— *obstrucții ureterale ; calcul ureteral bilateral,* accidente chirurgicale ; *ligatură de ureter ; obstrucție de ureter prin calcul pe rinichi unic chirurgical* sau *congenital ;*

— *obstrucția colului vezical* sau *uretrei posterioare* prin calcul, adenom de prostată, adenocarcinom de prostată sau cancer de col vezical.

C. **Cauzele ginecologice** care duc la IRA în 2% din cazuri sînt reprezentate de *avortul toxico-septic, nefropatia postpartum prin hemoragie sau eclampsie.*

D. La aproximativ 40% din bolnavi IRA are o serie de **cauze medicale,** arătate mai jos :

— *șocul hipovolemic* (prin HDS sau pierderi mari de lichide în caz de *pancreatită acută, enterocolită acută, toxiinfecții alimentare) ;*

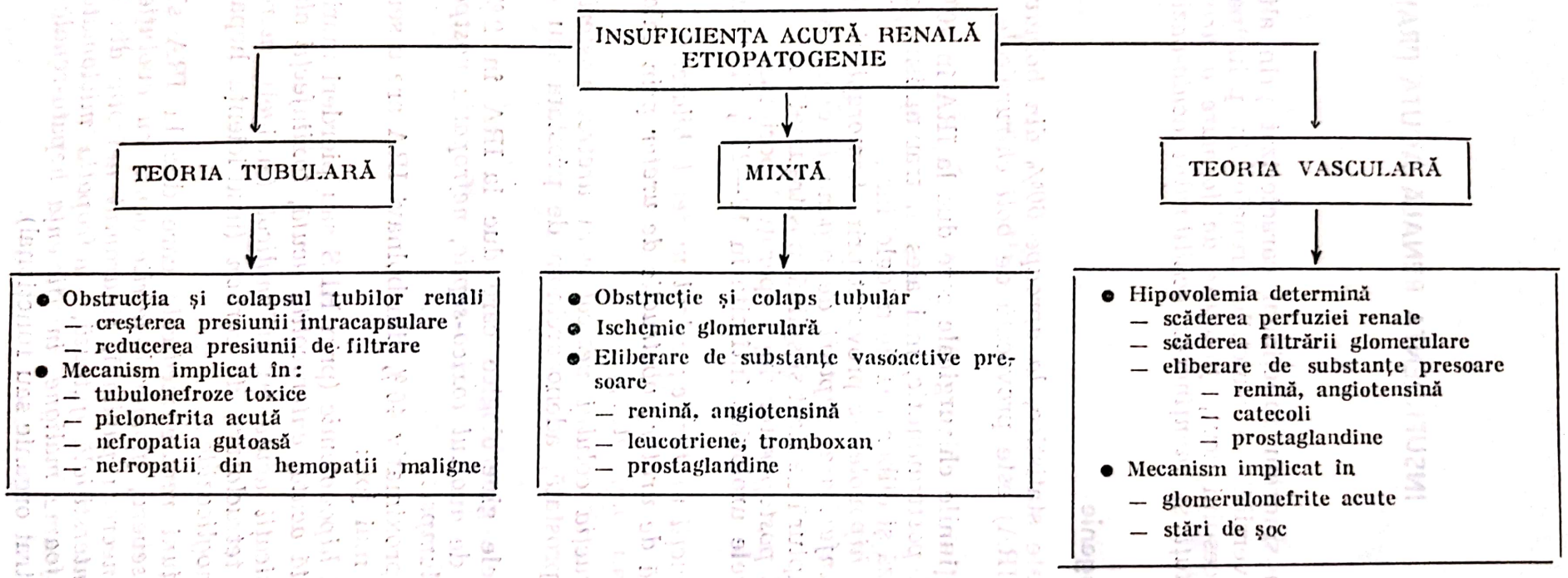
— *intoxicații acute* cu *etilenglicol* (antigel), *mercur, plumb* (țuică de căzănel), *tetraclorură de carbon* (insuficiență hepato-renală), *intoxicații cu aminoglicozide ;*

— *afecțiuni renale medicale* care duc la IRA sînt : *glomerulonefrite acute, severe, glomerulonefrite acute cu evoluție rapidă, pielonefrite acute, necroza papilară, sindromul nefrotic din bolile de colagen, nefropatia interstițială gutoasă, nefropatia mielomatoasă din leucemii acute și limfoame maligne, insuficiența hepato-renală din ciroza hepatică* (cu substrat organic sau funcțional).

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 13

Insuficiența renală acută : etiopatogenie



Scanned with OKEN Scanner

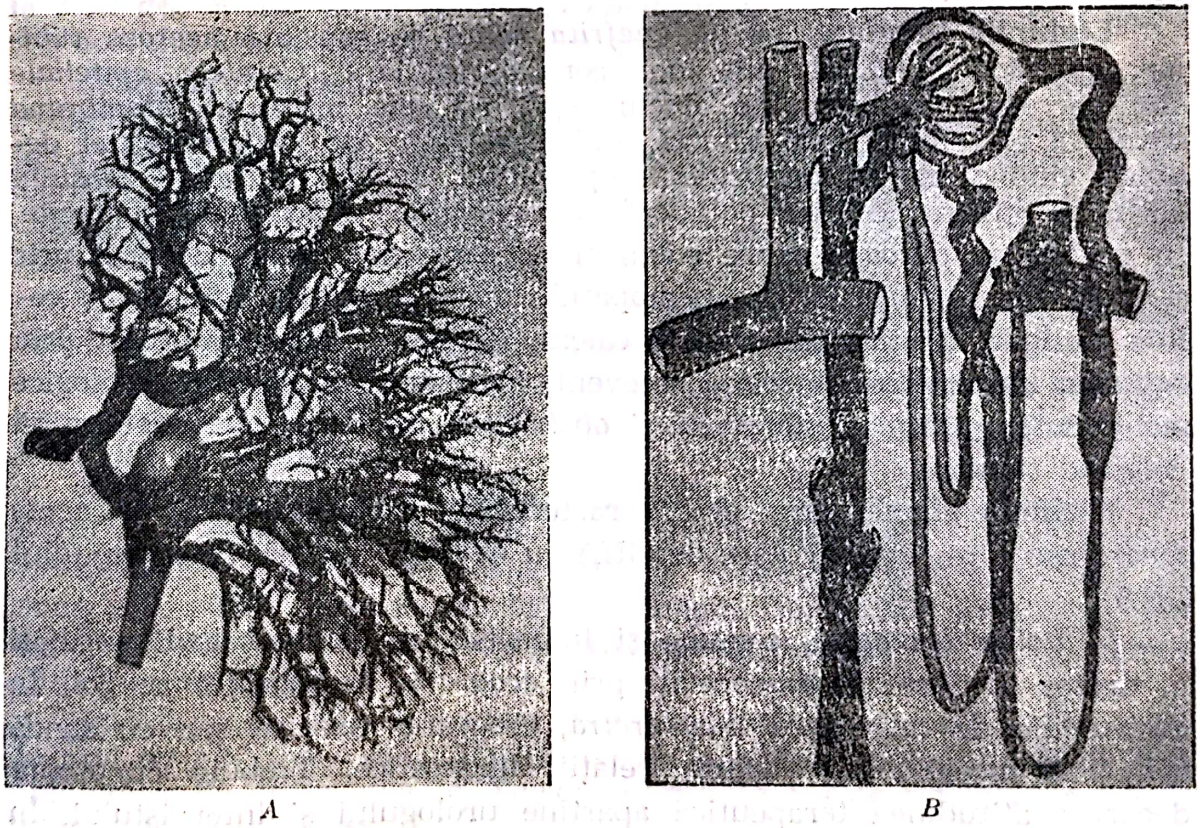
Fiziopatologie

IRA se explică prin două teorii patogenice, studiate prin modele experimentale la animal : *teoria tubulară* și *teoria vasculară*.

Teoria tubulară. În urma leziunilor tubulare care duc la *obstrucția și la colapsul tubilor renali, crește mult presiunea intracapsulară*. Se *depășește presiunea hidrostatică de filtrare* și are loc o reducere acută a filtrării glomerulare. Obstrucția tubilor uriniferi este provocată de *necroza tubilor proximali sau distali* și astuparea lor cu celule, cilindri, precipitate de proteine sau mioglobină. *Colapsul tubilor* este cauzat și de *edemul interstițial*, care determină *creșterea tensiunii peritubulare* și are drept consecințe, *turtirea, colabarea tubilor, fenomen denumit* de anglo-saxoni *colaps tubular*. Mecanismul este prevalent în tubulonecrozele toxice, în pielonefrita acută și în nefropatiile din hemopatiile maligne.

Teoria vasculară explică IRA prin *scăderea volemiei, scăderea perfuziei renale*, care duce la *o scădere sau suspendare a filtrării glomerulare. Ischemia corticală* contribuie la *eliberarea de catecoli, renină* și *angiotensină* agravînd *ischemia renală*. Acest mecanism este *implicat în stările de șoc, în nefropatiile glomerulare* (fig. 16 A, B, C).

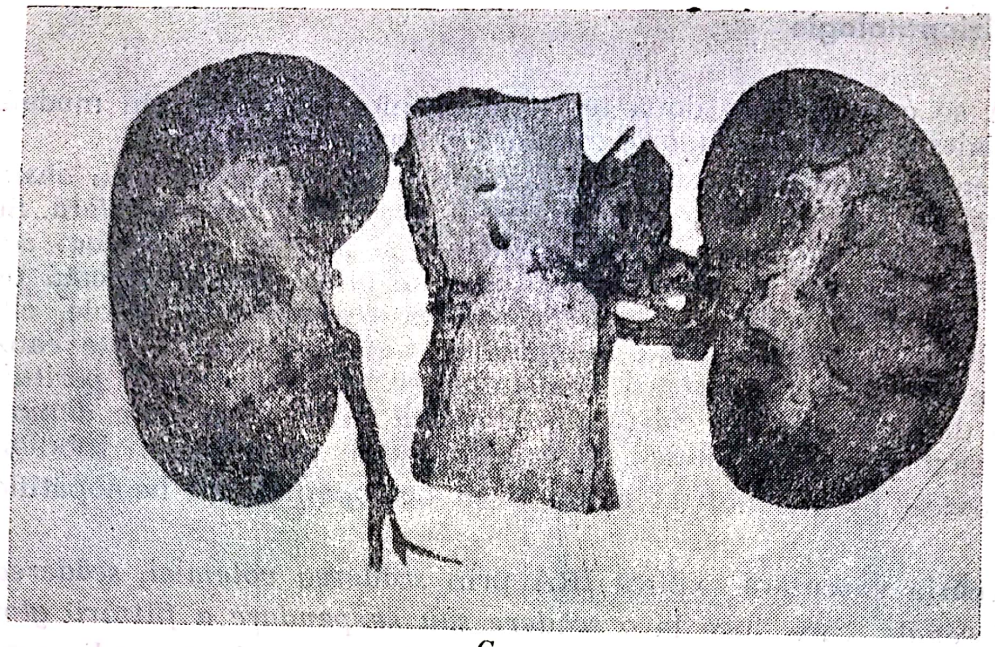
Moderații sînt *adepții ambelor teorii* (teoria mixtă) conform căreia, leziunile *tubulare și ischemia glomerulară* se întîlnesc adesea cu participarea, în grade variate, a unuia din procese fie vascular, fie tubular.



A *B*

Fig. 16. A — Rețeaua vasculară normală a rinichiului (după Williams G.) ; B — Schema nefronului : glomerul, tub contort proximal, ansă Henle, tub distal, tub colector, artera aferentă, artera eferentă și vena renală (după Williams G.).

Scanned with OKEN Scanner



C

Fig. 16. C — Aspectul macroscopic al tubulonefritei acute în rinichiul de șoc (după Williams G.).

Anatomie patologică

Leziunile întîlnite în IRA sînt foarte variate și condiționate de agentul cauzal.

Leziunile tubulare. *În pielonefrita acută* se constată *necroza tubilor proximali* și *distali* din zona cortico-medulară. *Celulele epiteliale* sînt necrozate, distruse, pe alocuri epiteliul este întrerupt. *Membrana bazală* a epiteliului este intactă, rar fenestrată ; de integritatea ei depinde vindecarea *ad integrum* a epiteliului. În *interstițiu* se constată edem și infiltrat celular polimorf cu neutrofile, macrofage, limfocite. În *nefropatia gutoasă* apare edem și depozite de cristale de acid uric și urați. În *nefropatiile* din hemopatiile maligne există infiltrat cu celule maligne, cristale de urați și calciu, iar epiteliul este necrozat prin *acțiunea lizozimului.* Asociază frecvent, în toate împrejurările etiologice menționate, *edemul interstițial* și *obstrucția tubulară* care determină *colapsul tubular.*

Leziunile glomerulare sînt caracteristice *glomerulonefritelor acute severe* sau formei particulare de GNA cu evoluție rapidă (vezi capitolul GNA).

În *bolile urologice,* comune și internistului, există calculi angajați în ureter care pot fi descoperiți prin *ecografie, radiografie pe gol.* În obstrucțiile de *col vezical sau uretră,* ecografia vezicală sau cu sondă rectală și tușeul rectal oferă relații diagnostice. Trebuie cunoscute deoarece atitudinea terapeutică aparține urologului și internistului. În aceste situații crește presiunea în bazinet, în tubi și în capsula Bawman, micșorînd presiunea de filtrare.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou clinic

În evoluția clinică a IRA se descriu 3 faze : *de debut, de stare sau oligoanurică, de reluarea diurezei* și *vindecare*.

A. **Faza de debut** se caracterizează printr-o simptomatologie diferențiată, în funcție de agentul etiologic. Este vorba de *tabloul stării de șoc, al intoxicației acute cu diverse substanțe, al traumatismului, al bolii renale medicale* sau *cu profil urologic* sau *ginecologic* (vezi capitolele respective).

Este foarte important de știut că aceste boli duc la IRA și bolnavii trebuie *supravegheați* (monitorizați) *clinic* și *biologic* prin control al *diurezei, ureei, creatininei, electroliților* și *echilibrului acido-bazic*.

B. **Faza oligoanurică,** *de stare*, durează în medie 2—4 zile, mai rar o săptămînă și uneori se prelungește peste o săptămînă. Se caracterizează prin *simptome comune tuturor formelor etiologice de IRA* (vezi etiopatogenie).

a. **Simptomele renale** sînt cele mai caracteristice și sînt de ordin clinic și de laborator : oligoanuria, retenția azotată și sumarul de urină.

Oligoanuria este simptomul cheie, *diureza scăzînd sub 500 ml* pînă la cîteva picături pe zi. De menționat că sînt și forme particulare de IRA unde lipsește oligoanuria, diureza fiind mai mare de 800 ml pe zi. Formele de *IRA cu diureză mare* se întîlnesc în *intoxicațiile cu aminoglicozide* și în *insuficiența hepato-renală din ciroză în faza de ascită* supusă tratamentului diuretic.

Retenția de produși azotați se face pe seama *ureei* care crește rapid la 3—4 g‰ și mai puțin pe seama *creatininei*, care crește la 3—5 mg% și a *acidului uric* ale cărui valori ajung la 9—12 mg%.

Sedimentul urinar prezintă interes pentru diagnosticul etiologic. *Prezența celulelor epiteliale, a cilindrilor epiteliali* și *polinuclearelor susțin o pielonefrită acută* sau *necroză papilară. Cilindrii pigmentari*, de *culoare brună* pledează pentru o *necroză tubulară acută* de diverse cauze. *Cristalele de acid uric și urați* în cantitate mare se întîlnesc în *intoxicația cu etilenglicol* sau în *nefropatia gutoasă*.

Hemoglobinuria apare în *criza de hemoliză acută* iar *mioglobinuria* se întîlnește la *politraumatizați cu striviri musculare*.

b. **Simptomele extrarenale** pot fi grupate în : *digestive, cardiovasculare* și *respiratorii*, la care se adaugă *tulburările metabolismului hidroelectrolitic* și *acido-bazic* :

Manifestări digestive prezente la aproape toți bolnavii constau în *grețuri, vărsături, diaree. Pierderile de lichide* pe aceste căi extrarenale accentuează tulburările hidroelectrolitice. Examenul fizic al tubului digestiv este sărac : mucoasa bucală este umedă sau uscată ori prăjită cînd reprezintă un semn de rău augur. Abdomenul este meteorizat, cu „ghioräituri" și ușor sensibil.

Manifestările cardiovasculare se traduc prin *tahicardie* și *tulburări de fază terminală* cu unde T înalte și cu lărgirea complexului QRS cînd sînt induse de hiperkaliemie. *Tensiunea arterială este ridicată în GNA, scăzută în șoc* și *colaps*.

Manifestările respiratorii. Polipneea și dispneea disritmică reprezintă apanajul acidozei și agravării suferinței renale și a bolii de bază.

Scanned with OKEN Scanner

c. **Tulburările hidroelectrolitice și acido-bazice** sînt importante de cunoscut și *urmărit în dinamică* deoarece condiționează *conduita terapeutică, evoluția* și *prognosticul*. Cele mai importante sînt hiperhidratarea, deshidratarea, hiperkaliemia și acidoza metabolică, hiperfosfatemia, hipermagneziemia și hipercalcemia.

Hiperhidratarea și hiponatremia de diluție sînt provocate de *reținția hidrosalină*, dar mai ales au drept cauză *hiperhidratarea necontrolată a bolnavului*, la care contribuie mai ales medicul. Bolnavii sînt adesea prea mult perfuzați cu soluții izotone glucozate și saline și din această cauză pot muri prin *„intoxicație cu apă"*.

Deshidratarea apare *în faza poliurică*, cînd bolnavilor nu li se asigură un aport hidroelectrolitic adecvat.

Hiperpotasemia, complicație severă a IRA, are multe cauze :

— *scăderea secreției* de potasiu în urma leziunilor necrotice tubulare ;

— *catabolismul* endogen crescut, mai ales la politraumatizați și în stări septice ;

— *acidoza metabolică* care facilitează ieșirea potasiului din celule ;

— *aportul exogen ridicat de potasiu* prin alimente (prune, banane), *transfuzii de sînge* și *medicamente* care economisesc potasiul (spironolactonă).

Hiperpotasemia devine simptomatică cînd *potasiul seric depășește* 6,5 mEq/l. Ca o comparație putem spune că hipersplenismul vorbește hematologic iar hiperpotasemia vorbește prin modificările ecg. *Înregistrarea ecg*, în dinamică, arată *tahicardie, deviație la stînga a axei electrice, unde T ascuțite, unde P aplatizate, QRS*-ul *lărgit* iar *PR*-ul *alungit*. Uneori apare și *paralizia flască a mușchilor cvadriceps*.

Acidoza metabolică. În mod normal din catabolism rezultă 1 mEq/l *acizi nevolatili* pe kg/corp/zi, care trebuiesc eliminați de rinichi. Reținția lor, prin *prăbușirea filtrării glomerulare*, duce la scăderea CO_3HNa plasmatic și acidoză. Consecința imediată și problematică este hiperkaliemia, deoarece în acidoză potasiul părăsește celulele și trece în sînge.

Hiperfosfatemia, hipermagneziemia și hipocalcemia. *Reținția de fosfați* se datorește scăderii eliminării renale și catabolismului exagerat. Valoarea ei este de peste 6 mg%. *Creșterea magneziului* este provocată de acidoză sau de aportul exogen prin alimentație bogată în sucuri, fructe, ape minerale. *Hipocalcemia* cu valori între 6—9 mg% nu are cauze clare.

C. **Faza a III-a** este **faza poliurică,** de rulare a diurezei urmată de *vindecare* în curs de 2—3 luni. În această fază, brusc sau treptat *diureza crește* la 2—3 litri pe zi. Se elimină o *urină izo-* sau *subizostenurică*, cu *eliminare mare de Na, acizi nevolatili, uree, creatinină* și *acid uric*. Are loc debușeul produșilor azotați și acizilor organici (sulfați, fosfați). După 5—6 zile de la reluarea diurezei, starea generală se ameliorează. *Convalescența* este lungă, vindecarea tubulară sau corticală avînd nevoie de săptămîni sau luni de zile.

Forme clinice particulare. Trebuie cunoscute deoarece necesită tratamente adecvate bolii de bază.

1. *În GNA severă* sau în *forma cu evoluție rapidă* trebuie aplicat tratamentul cu antibiotice în doze reduse, imunodepresoare, heparină, plasmafereză (pentru eliminarea complexelor imune).

Scanned with OKEN Scanner

2. În *pielonefritele acute* antibioticele de elecție care combat infecția aduc bune rezultate.

3. *IRA la femeia gravidă* apare în trei circumstanțe care trebuie precizate :

A. În primul *trimestru de sarcină* este provocată de o *infecție post-abortum* și realizează tabloul unei stări toxicoseptice cu insuficiență hepato-renală acută. Poate duce la CID și moarte.

B. *În timpul nașterii*, glomerulonefrita pură de sarcină poate determina o *eclampsie*, tradusă prin valori tensionale ridicate, convulsii tonico-clonice și comă, substratul fiind o encefalopatie hipertensivă. De asemenea dezlipirea de placentă și hemoragia postpartum duc la șoc hipovolemic și IRA.

C. *Postpartum*, la unele femei apare o *glomeruloscleroză cu patogenie necunoscută* care apare după un interval de 10 săptămîni pînă la 1 an, de la naștere. *Leziunile histologice* sînt similare cu cele găsite în *HTA malignă* sau în *sclerodermie*. Bolnavele prezintă anemie provocată de hemoliza intravasculară secundară procesului de microangiopatie și retenție de azot. Boala nu are soluții terapeutice.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv are ca elemente de bază *oligoanuria, retenția de produși azotați, hiperkaliemia, hiperhidratarea cu hiponatremie de diluție și acidoză*. Se adaugă semnele bolilor care au indus prăbușirea rapidă a funcțiilor renale. În contextul agenților cauzali apar *semnele caracteristice IRA* menționate mai sus. Precizarea etiologiei are importanță în conduita terapeutică, evoluția și prognosticul IRA.

Evoluție, prognostic, complicații

Evoluția se face *spre vindecare* la un număr mare de bolnavi. Vindecarea este influențată de suferința cauzală. De menționat că prelungirea peste o săptămînă a oligoanuriei pledează cu tărie pentru o *necroză corticală* și nu tubulară, împrejurare în care trebuie să reconsiderăm cauza. *Necroza corticală are un prognostic rezervat*. De asemenea tot *rezervat este prognosticul la politraumatizați, șocați, GNA severă, avorturi septice* și în *rinichiul unic*.

Moartea prin tulburări hidroelectrolitice și acidoză metabolică, survine la 60% din bolnavii cu șoc traumatic și afecțiuni urologice, la 40% din bolnavi cu afecțiuni medicale și la 20% din bolnavele cu IRA de cauze ginecologice.

Tratament

Tratamentul profilactic se referă la *prevenirea si tratarea corectă a bolilor care duc la IRA*. **Tratamentul curativ** are ca *obiective* :

— tratarea susținută și corectă a cauzei determinante a IRA ;

— combaterea oligoanuriei prin forțarea diurezei sau aplicarea dializei extrarenale ;

— combaterea tulburărilor hidroelectrolitice și acidobazice ;

— combaterea eventualelor complicații.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența renală acută : aspect clinic

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ — ASPECT CLINIC

FAZA DE DEBUT

Tabloul clinic al
- Stării de șoc
  - posttraumatic
  - hipovolemic
  - postoperator
  - toxicoseptic
- Intoxicații acute
  - antigel, mercur, Pb, tetraclorură de carbon
- Afecțiuni renale medicale
  - glomerulonefrite acute
  - necroză papilară
  - sindrom nefrotic impur
  - nefropatii mielomatoase, leucemice
- Afecțiuni urologice
  - obstrucții ureterale, de col vezical
- Afecțiuni ginecologice
  - ligatură de ureter
  - avort toxico-septic
- Ligatură de uretere

FAZA OLIGOANURICĂ

- Diureză sub 50 ml/zi
- Retenție de produși azotați
  - uree, creatinină
- Acidoză metabolică
- Tulburări hidroelectrolitice
  - intoxicație cu apă
  - hiperkaliemie
- Manifestări digestive
  - grețuri, vărsături
- Manifestări cardiovasculare
  - tahicardie
  - hipo- sau hipertensiune
  - modificări ecg
- Manifestări respiratorii
  - polipnee
  - dispnee disritmică

FAZA POLIURICĂ

- Poliurie 2—3 l/zi
- Eliminare mare de
  - produși azotați
  - apă și sare
  - acizi organici nevolatili
  - pericol de deshidratare
- Regenerarea epiteliului tubular
- Convalescență lungă în vederea vindecării leziunilor corticale și tubulare

Scanned with OKEN Scanner

Mijloace și conduită terapeutică. *Regimul igieno-dietetic, hidratarea corectă. Furosemidul, dializa* și *bicarbonatul de sodiu* sînt principalele mijloace de luptă. Bolnavul este spitalizat pentru 4—6 săptămîni. Repausul absolut este obligatoriu în primele 2 săptămîni.

Raţia calorică este *normală* și asigurată numai prin aport de glucide și lipide ușor emulsionabile (lapte, frișcă, smîntînă). *Proteinele* se adaugă după reluarea diurezei. În primele zile, din cauza vărsăturilor, bolnavul se alimentează parenteral cu soluţii glucozate hipertone.

Aportul de apă și sare. Aportul de apă se limitează la *diureză plus 500 ml* (pierderile extrarenale). Cantitatea de lichide pînă la reluarea diurezei nu trebuie să depășească 20—30 ml/kg corp. Cel mai bun indicator este cîntărirea zilnică, care ne dă indicaţii referitoare la hiperhidratare. *Aportul de sare* este *dictat de pierderea urinară* și necesită o dozare corectă a NaCl în urina din 24 ore.

Combaterea oligoanuriei se poate rezolva prin *forţarea diurezei cu doze mari de Furosemid* (3—6 mg/kg corp/zi). Potenţarea se face cu perfuzii de manitol 20% în doză de 300—600 ml/zi.

Combaterea hiperkaliemiei. Această complicaţie este o *mare urgenţă*, avînd în vedere *consecinţele cardiace* care pot duce la moarte. Se combate cu una sau mai multe din aceste procedee :

— *calciu gluconic* sau clorat 10%, 2 fiole administrate intravenos sub control ecg ;

— *soluţie de bicarbonat* de Na, 45 mEq i.v. dată *in bolus*, timp de 5 minute sub control ecg ;

— *soluţie de glucoză hipertonă* 30%, 250 ml, de două ori pe zi, pînă la creșterea glicemiei la valoarea de 2,5 g% avînd grijă să adăugăm 20—30 g insulină ordinară ;

— dacă hiperkaliemia este refractară la aceste mijloace, se recurge la *dializă peritoneală sau hemodializă.*

Indicaţiile dializei extrarenale sînt multiple : hiperkaliemia rebelă la tratament, acidoza, hiperhidratarea, prezenţa și persistenţa simptomelor digestive și nervoase, prezenţa hipertensiunii, apariţia insuficienţei cardiace sau a pericarditei exsudative.

Combaterea convulsiilor și comei. Se datoresc *hiperhidratării, creșterii tensiunii arteriale, hipocalcemiei* și *hiponatremiei. Convulsiile* se combat prin administrarea i.v. de 1—2 fiole *Diazepam. Edemul cerebral* care determină encefalopatia hipertensivă necesită *Furosemid, Manitol, Raunervil, Calciu gluconic* iar în caz de hiponatremie *perfuzie cu ser clorurat.*

Combaterea infecţiei se face cu antibiotice, ţinînd seama de nefrotoxicitatea lor, eliminarea pe cale renală sau extrarenală (vezi IRC).

Rezultatele tratamentului sînt excelente, bune și mediocre fiind condiţionate de gravitatea bolii de bază și tratarea corectă și în timp util a acesteia.

Pentru bune rezultate bolnavii sînt supravegheaţi prin *control în dinamică, al electroliţilor, produșilor azotaţi* și *rezervei standard.* Hiperhidratarea este dăunătoare. De asemenea rezultatele mai depind și de aplicarea precoce a dializei extrarenale.

Scanned with OKEN Scanner

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ (IRC)

Insuficiența renală cronică (IRC) este un *sindrom funcțional* provocat prin *distrugerea treptată* și *ireversibilă a nefronilor sănătoși — intacți*. Acest proces de reducere anatomică a nefronilor are o serie de consecințe *histologice, fiziopatologice și clinice :*

A. **Anatomopatologic** este procesul de fibroză care înlocuiește nefronii, duce la *scăderea volumului renal*, fapt ce poate fi dovedit *in vivo* cu *ajutorul ecografiei* sau *a unei radiografii renale pe gol* (vezi figura 6 A, B și figura 11).

B. **Fiziopatologic,** se reduc treptat principalele funcții renale :

a. **De formare și concentrare a urinii :** în perioada latentă a IRC *volumul urinei* este normal, în *cea manifestă* apare o *„poliurie moderată"*, iar în *faza terminală* volumul se reduce treptat și se *instalează oligoanuria, densitatea urinei scăzînd treptat.*

b. **De eliminare a produșilor azotați :** rinichiul *cheltuiește cea mai mare energie chimică* pentru *eliminarea ureei și creatininei* și cînd numărul de *nefroni scade sub 50%* apare *retenția de uree și creatinină* peste *limitele superioare ale normalului.* Treptat *apar metaboliți* sau *toxine uremice* cu *importante consecințe asupra metabolismului celular ;*

c. **Menținerea echilibrului hidroelectrolitic, fosfocalcic și acidobazic.** Este interesant că *rinichii deficitari* reușesc să mențină *echilibrul apei și* NaCl chiar cînd numărul de nefroni scade sub 20%.

Tulburările în metabolismul apei și sării se datoresc unor *factori exogeni* așa cum se va arăta mai jos.

Apare cu timpul *hiperfosfatemia, hipocalcemia* și ocazional în stadiul final *acidoza metabolică.* Scade *activitatea vitaminei* D_2 care este *transformată de rinichi în metabolit activ* D_3. Se antrenează astfel *hiperparatiroidismul secundar* care explică *hipocalcemia* și *hiperfosfatemia ;*

d. **Scade secreția de eritropoietină** care explică *anemia precoce* la care participă și alte mecanisme.

e. **Scade producția de substanțe vasodilatatoare și vasoconstrictoare** de tip *prostacicline, bradikinine* care explică *scăderea hipertensiunii arteriale în stadiile finale ale GNC, forma hipertensivă* (fig. 118).

C. **Clinic** se manifestă prin semnele caracteristice stadiului latent, manifest și terminal.

Condiții etiologice

Fiind un sindrom funcțional, IRC este provocată de o serie de boli care în ordinea incidenței maximale sînt următoarele :

— *glomerulonefrite poststreptococice* 25% ;

— *glomerulonefrite secundare* (sindromul nefrotic impur din bolile de colagen 20%) ;

— *glomeruloscleroza diabetică* 15% ;

— *nefropatii interstițiale* 22% din care *pielonefrita cronică reprezintă* 6% ;

Scanned with OKEN Scanner

— *nefroangioscleroza benignă, malignă* 9% ;
— *rinichiul polichistic* 9%.

Noțiuni fundamentale de fiziopatologie

Se cunosc *două teorii* care caută să explice modul în care funcționează rinichiul cronic devenit insuficient :

— **Teoria nefronilor intacți** conform căreia funcțiile rinichilor sînt îndeplinite *numai de nefroni intacți* ;

— **Teoria mixtă,** potrivit căreia, *funcțiile renale* sînt satisfăcute atît de *nefronii intacți* cît și de *cei patologici.*

Funcțiile rinichilor se realizează în ambele situații prin *mecanisme de adaptare* numite *impropriu „compensatorii".* Este vorba de *creșterea filtrării, scăderea absorbției și creșterea excreției tubulare.* Mecanismele „*compensatorii*" de care vorbesc europenii sînt trecute în ghilimele de anglo-saxoni, considerîndu-le *mecanisme de adaptare.* Aceste *mecanisme de adaptare intervin pînă la un nivel critic de reducere a numărului nefronilor restanți la* 25%, cînd acestea cedează.

Mecanismele de adaptare privesc menținerea *echilibrului hidroelectrolitic, fosfocalcic, potasic și acido-bazic.*

1. **Echilibrul hidroelectrolitic.** În mod normal apa și sarea se elimină prin *filtrare* și *reabsorbție tubulară* și *sub control endocrin asigurat de aldosteron pentru NaCl* și *A.D.H. pentru apă.* Așa cum s-a arătat, *echilibrul hidrosalin* se menține multă vreme normal și chiar în situația în care numărul nefronilor restanți este de 10%. Acest fenomen este posibil prin *creșterea filtrării glomerulare* și *intervenția următoarelor mecanisme adaptative :*

— *la scăderea reabsorbției și eliminarea de NaCl* contribuie și *scăderea receptivității celulelor din tubii proximali* față de aldosteron ;

— se mai discută și *receptivitatea scăzută* a tubilor distali *față de A.D.H.* care asigură absorbția facultativă de apă și permite astfel o eliminare mai mare de apă ;

— se vorbește astăzi și de intervenția prevalentă a unui *hormon natriuretic,* numit *atriopeptină, secretat de atriul stîng* care ar ușura *eliminarea de sare* și *apă* în cantități care să asigure un echilibru hidrosalin adecvat al organismului ;

— *diureza osmotică* se realizează printr-o *filtrare crescută* și o *reabsorbție scăzută* a substanțelor *osmotic active,* care în lumenul tubular măresc gradientul osmotic, asigurînd astfel o eliminare mare de apă. Contribuie la diureză și *variațiile osmolare din interstițiul peritubular* (vezi mecanismul de pompă din ansa Henle, fig. 16 D) ;

— *creșterea presiunii hidrostatice și scăderea presiunii oncotice peritubulare* din interstițiu și *vasa recta* sînt mecanisme care împiedică *reabsorbția de apă și NaCl,* facilitînd *diureza osmotică.*

Tulburările hidrosaline se datoresc fie *aportului mare* de *apă și sare* („bolnavul fură apă și sare"), fie *scăderii aportului sau pierderilor extrarenale* prin *vărsături* și *diaree. Aportul mare de apă și sare* provoacă *edeme, determină creșterea T.A.* și semne de *insuficiență cardiacă stîngă sau globală. Scăderea aportului sau pierderile hidrosaline* duc la *sete, uscăciunea mucoaselor, crampe musculare, amețeli, tahicardie, hipotensiune,* la *lipotimie ortostatică* sau chiar la *colaps.*

2. **Echilibrul fosfocalcic.** În IRC apar treptat hiperfosfatemia și hipocalcemia. Scăzînd sinteza de *vitamina* D_3, metabolit activ al vitaminei D_2, scade *reabsorbția intestinală a* Ca^{2+}. Hipocalcemia determină un

Insuficiența renală cronică : fiziopatologie, mecanisme adaptative

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

FIZIOPATOLOGIE

- Se reduc treptat funcțiile
  - de formare și concentrare a urinii
  - de eliminare a produșilor azotați cu apariția de produși uremici
  - de menținere a echilibrului hidrosalin, fosfocalcic și acidobazic
- Scade secreția de eritropoietină și substanțe vasodilatatoare și vasoconstrictoare

MECANISME ADAPTATIVE

ECHILIBRUL HIDROSALIN

- Crește filtrarea glomerulară de substanțe osmotic active care induc diureză osmotică
- Scade reabsorbția tubulară prin:
  - creșterea presiunii hidrostatice și coloidosmotice peritubulare
  - crește secreția de hormon natriuretic (atriopeptină)
- Scăderea receptivității celulelor tubulare față de aldosteron și A.D.H.
- Tulburările hidrosaline se datoresc
  - aportului mare sau redus de apă și sare
  - pierderilor extrarenale de apă și sare

ECHILIBRUL FOSFOCALCIC ȘI AL POTASIULUI

- Scade sinteza de vit. D_3 la nivelul rinichiului
- Scade reabsorbția intestinală de Ca^{++} și astfel se induce:
  - hipocalcemie, secreție mare de P.T.H.
  - hiperfosfatemie care întreține secreția de P.T.H.
  - osteoporoză și osteită fibrochistică
- Potasiul este menținut normal până la 25% nefroni prin:
  - excreție tubulară de K^+
  - excreție colonică de K^+
  - ambele mecanisme sub influența aldosteronului
- Hiperpotasemia este indusă de:
  - aport mare de K^+ prin alimentație și transfuzii de sînge
  - tratament prelungit cu glucoză, insulină, Kayexalat, spironolactonă
  - hipersecreție de renină și aldosteron

Scanned with OKEN Scanner

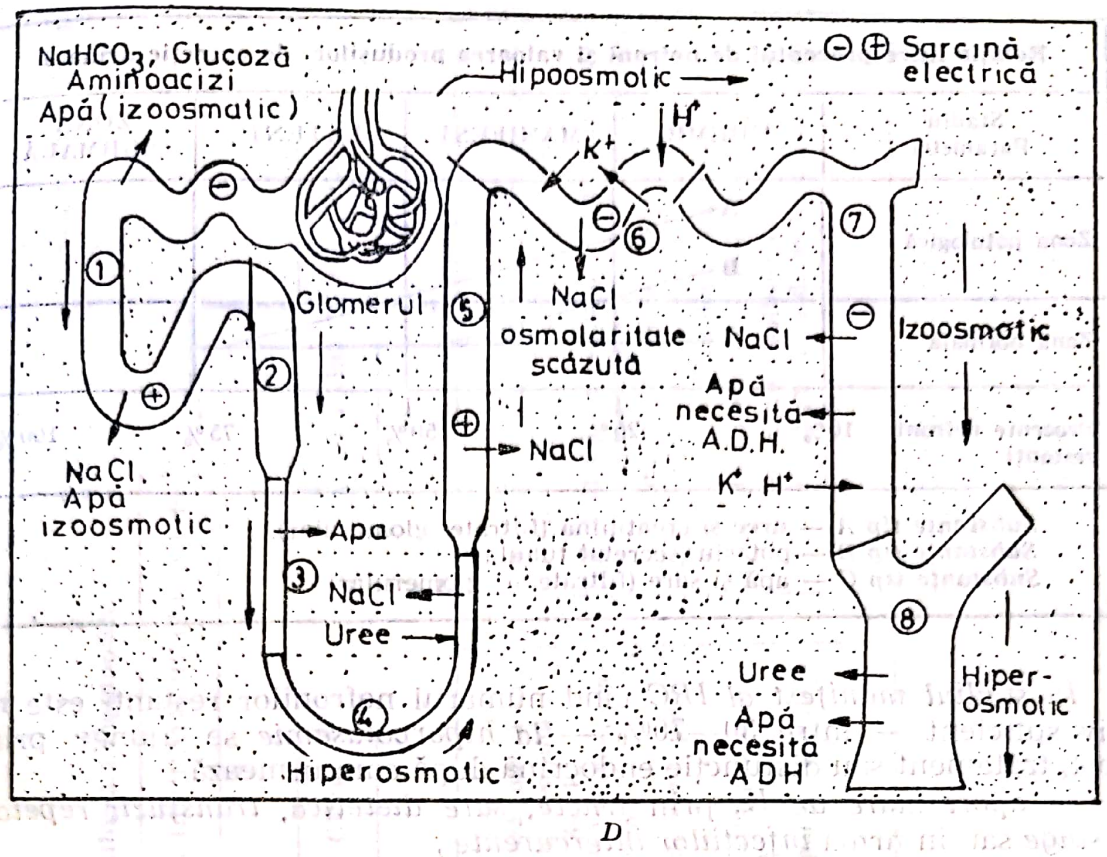


Fig. 16. D — Filtrarea, absorbția și secreția la nivelul nefronului (după Cecil, 1988).

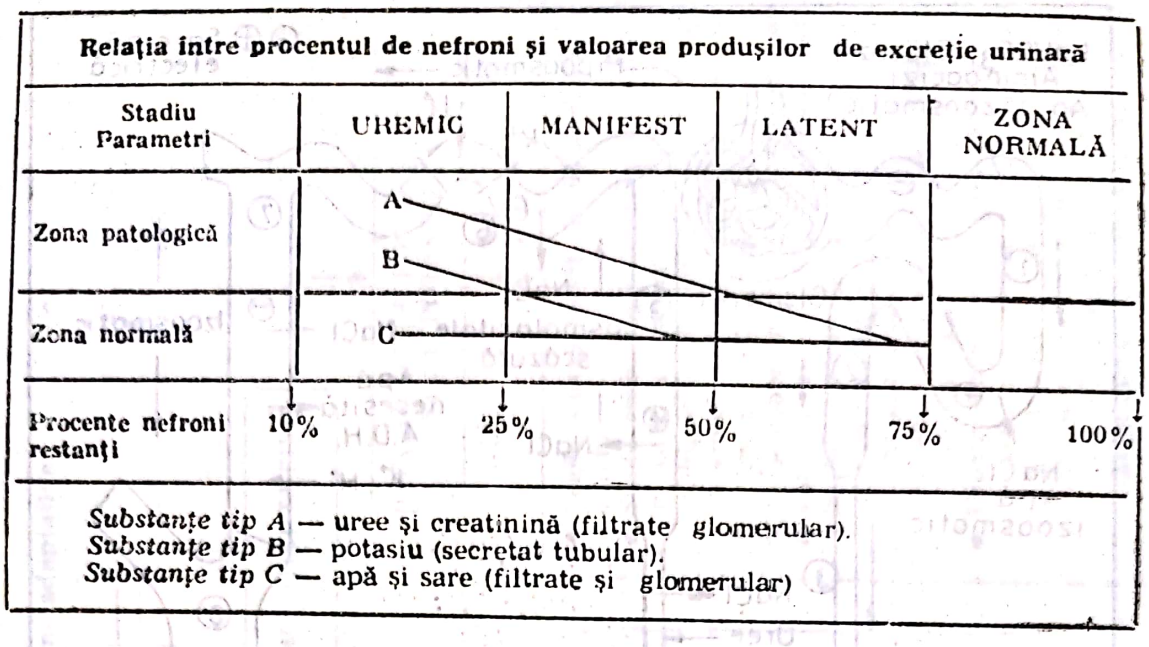
hiperparatiroidism secundar. Secreția mărită de P.T.H. facilitează *creșterea fosfaților și mobilizarea* Ca^{2+} *din oase. Retenția fosfaților și a* Ca^{2+} în sînge este produsă și de *scăderea filtrării renale. Hiperparatiroidismul* secundar provoacă la copii și adolescenți, *osteomalacie, osteită fibrochistică* și *depunerea surplusului de* Ca^{2+} din plasmă, *în piele periarticular, în plămîn, miocard și globii oculari.* În schimb la adulți mobilizarea Ca^{2+} din oase determină osteoporoză și fracturi spontane.

3. **Echilibrul potasiului.** De notat că în IRC *hiperpotasemia* apare în *stadiul terminal* cînd numărul de nefroni funcționali *scade sub 25%*. În acest moment *creșterea potasiului* seric *este provocată* atît de *scăderea secreției ionilor de K* de către *tubii distali* cît și de *acidoza metabolică* determinată de retenția de acizi nevolatili și fosfați. *Acidoza facilitează ieșirea potasiului din celule și trecerea lui în sînge.*

Menținerea în *limite normale* a K^+ pînă la *nivelul critic* de 25% *nefroni,* este asigurată tocmai de secreția de ioni de potasiu necesari *schimbului cu Na la nivel tubular.* De reținut că „monezile de schimb ale rinichiului pe piața urinară" sînt *ioni de H, de K și* NH_3 (vezi „Bolnavul renal"). Ori, în IRC, *neoformarea bicarbonaților* prin acest schimb de ioni este compromisă.

De asemenea în IRC trebuie reținut faptul că la menținerea normală a kaliemiei *contribuie și colonul drept.* S-a dovedit că la nivelul său are loc o *excreție sporită de* K^+ sub *influența aldosteronului* și astfel nivelul seric al K^+ se menține în limite normale în IRC pînă cînd numărul de nefroni scade sub 50%.

Relația între procentul de nefroni și valoarea produșilor de excreție urinară



Substanțe tip A — uree și creatinină (filtrate glomerular).
Substanțe tip B — potasiu (secretat tubular).
Substanțe tip C — apă și sare (filtrate și glomerular)

În stadiul manifest al IRC cînd numărul nefronilor restanți este relativ suficient — între 30—70% — *la hiperpotasemie* se ajunge prin : aport, tratament sau disfuncție endocrină după cum urmează :

— *aport mare de K*, prin *fructe*, *sare dietetică*, *transfuzii repetate de sînge* sau în urma *infecțiilor intercurente* ;

— *după tratamente prelungite cu glucoză*, *insulină* sau *Kayexalat de Na sau de Ca ori diuretice* care rețin potasiul ;

— *secreție mărită de renină și aldosteron* așa cum se întîmplă în *glomeruloscleroza diabetică*.

• *Hipopotasemia* apare în *pielonefrita cronică* cu *pierdere de potasiu*.

Acidoza metabolică este o *complicație a infecțiilor intercurente pulmonare*, cînd are loc o creștere a catabolismului sau apare în stadiul terminal, uremic cînd este *realizată prin retenție mare de acizi nevolatili, fosfați* și *incapacitatea sistemelor tampon din sînge de a compensa acidoza metabolică*. *În stadiul terminal* cînd nefronii scad sub 10% *crește retenția de acizi nevolatili, fosfați, sulfați acizi, ioni de Cl, ioni de H și scade pH-ul sangvin și rezerva standard*.

Din schema de mai sus rezultă *posibilitățile de adaptare* în raport cu numărul de nefroni restanți și a diferitelor substanțe eliminate numai *prin filtrare* (uree și creatinină), *prin secreția tubulară distală* (potasiu) sau *prin filtrare și reabsorbție tubulară* (apă și NaCl).

Retenția de produși azotați. Pe măsură ce numărul de nefroni funcționali ajunge la 50%, ureea și creatinina ating limita superioară a normalului. La 30% din nefronii restanți, retenția de creatinină este de 3—5 mg%, iar ureea de 60—80 g%. Urina este *hipostenurică*. La 25% nefroni restanți, urina este izostenurică, ureea atinge 2 g% iar creatinina 10 mg% și apoi crește peste aceste limite.

Retenția de produși azotați are importante repercusiuni metabolice. Pe măsură ce se rețin produși azotați apar tulburări importante, în metabolismul proteinelor cu apariția așa-numiților *metaboliți toxici uremici*, cum sînt :

— *produșii guanidinici* : metil, dimetil-guanidinici, guanidin-succinici și polipeptidele toxice ;

Insuficiența renală cronică : tulburări metabolice

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ : TULBURĂRI METABOLICE

METABOLISM PROTEIC

- Retenția cronică de produși azotați induce
  - apariția de metaboliți uremici — metil, dimetilguanidinici, succinguanidinici, amine aromate și polipeptide
  - dereglări în activitatea pompelor de Na/K și Ca
- Consecința: o suferință celulară difuză care provoacă:
  - tulburări în activitatea musculară, endocrină, nervoasă
  - deficiențe în activitatea sistemului imunocompetent
  - scăderea puterii de apărare față de infecții virale și bacteriene
  - tulburări în activitatea receptorilor celulari.
  - la renali dializați cronic apar cancere renale, limfoame maligne

METABOLISM GLUCIDIC

- Toleranța scăzută la glucoză indusă de:
  - rezistența periferică la insulină
  - deficitul intracelular de K
  - secreția crescută de glucagon, catecoli, STH și prolactină
- Scăderea toleranței la glucoză potențează
  - perturbările în activitatea musculară nervoasă și endocrină
  - scăderea puterii de apărare specifică și nespecifică

METABOLISM LIPIDIC

- Scade sinteza de H.D.L., crește sinteza de T.G.L., V.L.D.L. și L.D.L.
- Tulburările metabolice sint induse de:
  - scăderea activității lipoproteinlipazei din capilarele țesutului gras și muscular
  - în ficat insulina stimulează sinteza de T.G.L., V.L.D.L. și L.D.L.
  - la renalii dializați cronic se accelerează procesul de ateroscleroză coronariană

Scanned with OKEN Scanner

— *derivați ai aminoacizilor aromați* de tip tiroxină, *triptofan* și *fenilalanină*, numiți *amine aromate*.

Acești produși avînd *greutate moleculară* mare nu pot fi filtrați și sînt reținuți în plasmă. Au acțiune nefastă și perturbă activitatea *tuturor membranelor celulare*. Se știe astăzi că membrana celulară este o adevărată „uzină de nivel ultramicroscopic" care asigură activitatea normală a tuturor celulelor, necesară desfășurării normale a metabolismului celular.

Metaboliții toxici perturbă *pompele rapide de Na/K, inhibînd activitatea ATP-azei de membrană, perturbă pompele lente de* Ca^{2+} modulin, impietînd astfel activitatea celulelor musculare, secretoare, nervoase, activitatea hematiilor și celulelor imunocompetente. Se tulbură potențialul electric de membrană, cu implicații serioase în procesul de polarizare și repolarizare celulară.

Apare astfel *o suferință celulară care interesează celulele sangvine, mușchii scheletici* și *netezi, neuronii, nevrogliile, glandele cu secreție internă* și *externă, ficatul*. Activitatea *miocardului* este perturbată în stadiul final.

Această *suferință celulară difuză din IRC* explică *hipotermia, scăderea în greutate, denutriția cu topirea maselor musculare scheletice, scăderea puterii de apărare specifică* și *nespecifică a acestor bolnavi față de infecțiile virale, bacteriene și micotice*. La bolnavii dializați apar neoplazii renale și ale sistemului imunocompetent.

Tulburările în metabolismul hidraților de carbon. Renalii cronici au o *toleranță scăzută la glucoză* deși nivelul insulinei este normal. Rar insulinemia este ușor crescută. Toleranța scăzută la glucoză se datorește rezistenței periferice crescute față de insulină, deficitului intracelular de K, creșterii glucagonului, catecolilor, S.T.H. și prolactinei.

Tulburările în metabolismul lipidelor. La renalii cronici *scade sinteza de HDL* și crește sub acțiunea insulinei *sinteza hepatică de TGL* transportate sub *formă de VLDL* și *LDL*. La acest proces contribuie scăderea activității lipoprotein-lipazei. *La nivelul ficatului crește sinteza de aproproteină* B_{48} și B_{100} care asigură transportul plasmatic al TGL.

Scăderea *activității lipoprotein-lipazei* de *la nivelul capilarelor din mușchi* și *țesutului gras* favorizează creșterea AGL. La nivelul ficatului, sub influența insulinei, AGL sînt transformate în TGL. În sînge sînt transportate în cantitate mare sub formă de VLDL și LDL care se depun în pereții vaselor; *grăbind procesul de ateroscleroză coronariană*.

S-a constatat *că la bolnavii dializați cronic* crește mult sinteza de *TGL și VLDL* grăbind *apariția plăcilor de aterom în arterele coronare*. O parte din *renalii dializați cronic mor prin infarct de miocard*.

Tablou clinic și paraclinic

În evoluția bolilor renale cronice, pe drept cuvînt, autorii anglo-saxoni, descriu 3 stadii : *latent, manifest și terminal*. La aceste stadii intervin mecanisme adaptative *dictate de numărul de nefroni restanți*. Pe măsură ce nefronii se reduc, crește retenția de *produși azotați, acizi volatili, scade capacitatea tubulară de reabsorbție și secreție*. Intervin astfel

Scanned with OKEN Scanner

mecanisme adaptative și nu compensatorii, dictate de legile *osmozei, presiunii hidrostatice și oncotice peritubulare,* scăderii reabsorției tubulare și scăderea atriopeptinei.

Stadiul latent, numit și stadiul de „suficiență" *funcțională este stadiul* în care *nefronii restanți* variază între *75% și 50%.* Este o *perioadă lungă* care se *întinde pe 3—4 sau chiar 5 decenii* și reprezintă *intervalul scurs între boala glomerulară sau interstițială acută, care s-a cronicizat.* Este de regulă *asimptomatică,* bolnavii avînd o stare generală mulțumitoare și desfășurînd în condiții normale activitatea lor socială și familială.

Sînt descoperiți întîmplător cu ocazia *examenelor periodice* cu o *HTA bine tolerată* sau cu un sindrom urinar care trădează o *suferință glomerulară* (GNC primară sau secundară) sau *interstițială* (pielonefrită, gută, rinichi polichistic).

În această fază *clearence-ul de creatinină* este deficitar cu valori de 70—80 ml/minut. Densitatea urinară controlată prin proba Zimnitki arată o *hipostenurie.*

Ecografia renală descoperă *rinichi de volum redus, avînd corticala subțiată.* Radiografia renală pe gol arată rinichi micșorați de volum, metodă folosită în lipsa ecografului.

Biologic, ureea și creatinina sînt în limite normale sau la limita superioară a normalului.

Stadiul manifest este acela în care *numărul nefronilor restanți scade sub nivelul critic al suficienței,* adică sub 50%. Mult timp numărul nefronilor oscilează între 30—35%.

Tabloul clinic al IRC îmbracă, în acest stadiu, mai multe forme, în funcție de boala de bază :

— *forma cu hipertensiune primară* sau *secundară sistolo-diastolică,* caracteristică glomerulonefritei cronice poststreptococice sau H.T.A. esențială visceralizată (nefroangioscleroză benignă sau malignă) ;

— *sindromul nefrotic impur* de natură renală sau extrarenală (vezi sindromul nefrotic) ;

— *forma anemică,* evoluează cu *anemie severă refractară la tratamentele uzuale,* întîlnite în pielonefrite și nefropatia balcanică ;

— *forma cu infecție urinară* întîlnită în *pielonefrita cronică* cu sau fără acutizări unde hipertensiunea arterială secundară este foarte rar întîlnită ;

— *nefropatia gutoasă* cu sau fără infecție interstițială și pielocaliceală sau litiaza urică ;

— în sfîrșit tabloul *rinichiului polichistic* cu sau fără ficat polichistic.

În *stadiul manifest* nu trebuie uitat că apar *tulburări hidroelectrolitice* cauzate de *furtul de apă și sare* făcut de bolnav, de *restricție nejustificată de apă și sare* sau de *pierderile extrarenale* de apă și sare, menționate la fiziopatologia IRC. De asemenea o *infecție intercurentă* poate agrava IRC și declanșa apariția semnelor clinice.

Paraclinic. Constatăm în *formele hipertensive,* semne date de *răsunetul HTA asupra vaselor retiniene* și *cordului.* Fundul de ochi descoperă semne de arterioloscleroză ca semnul sîrmei de cupru, de argint, cicatrice sau hemoragii retiniene. În formele grave complicate cu encefa-

Scanned with OKEN Scanner

lopatie, apare staza papilară bilaterală. Pe plan clinic, bolnavul poate prezenta simptome caracteristice de encefalopatie hipertensivă sau renală.

Ecg-ul și radioscopia decelează *semne de HVS cu tulburări de fază terminală* și *un ventricul stîng alungit, rotunjit.* Sînt *semnele hipertrofiei de rezistență.* Pe plan *clinic* apar *semne de insuficiență ventriculară stîngă* sau *cardiacă congestivă.*

Biologic. Retenția de creatinină și uree variază între 3—6 mg% și respectiv 0,60—0,80 g‰. *Clearence-ul de creatinină* dă valori discordante în raport cu *retenția de produși azotați.*

Examenul urinii decelează *semne de suferință glomerulară sau de infecție pielonefritică. Proteinuria* este selectivă în sindromul nefrotic impur și rareori neselectivă.

Ecografic, radiologic și scintigrafic rinichii sînt *micșorați de volum* cu un *contur adesea boselat* și *corticala subțiată.*

Puncția bioptică atît în stadiul latent cît și manifest se poate executa în centre specializate. Oferă *relații arătate la aspectele anatomopatologice ale glomerulonefritelor* și *pielonefritelor* (vezi GNC și PNC).

Stadiul terminal se numește și *uremic. Prin uremie,* spre deosebire de retenția de azot, se înțelege *stadiul terminal al oricăror boli renale cronice.* Azotemia înseamnă creșterea rapidă a ureei în IRA. În IRC numărul de nefroni restanți scade sub 25%. Izostenuria sau subizostenuria este caracteristică acestui număr de nefroni restanți.

Tabloul clinic. Bolnavii prezintă o multitudine de simptome clinice, caracteristice uremiei :

A. *Manifestări generale.* Datorită suferinței celulare difuze, generalizate, renalii cronici sînt *astenici, adinamici,* se plîng de *oboseală fizică, psihică* și *sexuală,* aceasta apărînd încă din stadiul manifest. Scad în greutate, au deficit ponderal marcat și ajung „piele și os", țesutul celular subcutanat și muscular fiind topit.

B. *Manifestări cutanate și mucoase. Pielea și mucoasele* sînt folosite ca *membrane de dializă ;* prin ele se elimină, pe lîngă apă și sare, uree și creatinină.

a. *Pielea* este galbenă, uscată, aspră cu descuamații furfuracee și uneori *brumată* de prezența cristalelor de acid uric și uree care precipită pe piele.

b. *Manifestări* la nivelul *mucoasei respiratorii. Ureea* care se elimină prin mucoasa respiratorie este transformată de *ureazele bacteriene* în *amoniac,* agent puternic iritativ pentru mucoase. *Amoniacul* produce *congestia mucoasei, hipersecreție de mucus, eroziuni superficiale.* Același lucru se întîmplă și la nivelul mucoasei *tubului digestiv.* Flora microbiană saprofită determină inflamația bronhiilor. Bolnavii prezintă tuse cu expectorație mucoasă și striuri sangvinolente. Fac infecții intercurente care se pot complica cu sindromul de detressă respiratorie acută, foarte corect numit în limbaj medical latin, *insuficiență pulmonară acută* sau *plămîn uremic.* În IRC infecțiile intercurente facilitează și acidoza metabolică cu hiperkaliemie.

C. *Manifestări digestive.* La nivelul *mucoasei bucale,* ureea este transformată în amoniac de flora saprofită și produce gingivite, stomatite și parotidite. *Glandele parotide* se tumefiază și sînt sensibile, și inflamația lor nu trebuie confundată cu parotidita epidemică.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiile și modificările clinice și fiziopatologice ale IRC (schemă originală)

Parametrii clinici și funcționali / Stadiu evolutiv	Mecanisme de adaptare sau „compensare"	Nefroni funcționali restanți %	Uree g ‰	Clearance Creatinină și creatinină serică	Densitate urinară	Manifestări clinice				
						Hematologice	Digestive	Cardiovasculare	Nervoase	Pulmonare
LATENT	Hiperfuncția nefronilor restanți	⩾50	⩽0,5	70—80 ml/minut ⩾2 mg%	⩽1 020	—	—	T.A.↗→	—	—
MANIFEST — diureză osmotică; — receptivitatea scăzută a tubilor renali față de Aldosteron și ADH; — crește acțiunea diuretică a atriopeptinei; — diferență de gradient osmotic, hidrostatic și oncotic intraluminal și peritubular	⩽35—50 ⩽30 ⩽25	0,6—0,8 g	⩽60 ml/minut 2—4 mg% ⩽50 ml/minut 4—6 mg% ⩽40 ml/minut 8—10 mg%	1 016 1 017 1 012 1 014 1 010	Anemie Anemie Anemie	Inapetență Grețuri Vărsături Diaree	T.A.↗→ I.V.S. T.A.↗→ I.V.S. T.A.↗→ I.V.S.	— Crize de encefalopatie	— Tuse Dispnee de efort
TERMINAL (UREMIE)	Mecanismele de compensare cedează. Bolnavul devine oligoanuric.	⩽10	1—2 g	⩽20 ml/minut (Nu este necesar de determinat) ⩾ 10 mg%	⩽1 010	Anemie Trombopenie C.I.D.	Idem	T.A.↗→ Frecătură pericardică	Comă uremică	Dispnee disritmică

Scanned with OKEN Scanner

Ca *simptome dispeptice gastroduodenale* amintim greţurile şi vărsăturile cu striuri sangvinolente provocate de ulceraţiile superficiale ale mucoasei. Din partea intestinului notăm diaree sangvinolentă. O indigestie sau o toxiinfecţie alimentară provoacă pierderi extrarenale mari de apă, K, NaCl, care duc la deshidratare şi agravarea IRC.

D. *Manifestări osteoarticulare.* Adulţii pot prezenta din cauza osteoporozei *fracturi spontane.* La copii şi adolescenţi constatăm *dureri articulare, calcifieri ale capsulei* şi *ligamentelor articulare, osteoscleroză, osteofibroză* şi *osteomalacie.*

E. *Manifestări musculare. Durerile musculare, crampele* şi *fibrilaţiile musculare* se datoresc atît hipocalcemiei, ieşirii potasiului din fibrele musculare cît şi neuropatiei senzitivo-motorie, produsă de toxinele uremice.

F. *Manifestări cardiovasculare. HTA este prezentă ca semn al bolii de bază.* În formele hipertensive putem constata semne de *insuficienţă cardiacă stîngă sau globală.* În cele mai multe cazuri, în faza terminală, *tensiunea arterială scade.* La bolnavii dializaţi iterativ datorită aterosclerozei galopante apare criza de angină pectorală sau infarctul miocardic mortal. *Pericardita uremică uscată* descrisă de Bright este un semn de rău augur. La dializaţii iterativ apare *pericardita exsudativă.*

G. *Manifestările neuroendocrine. Neuropatia senzitivo-motorie* indusă de toxemia uremică se traduce prin arsuri, înţepături, furnicături, dureri şi crampe în gambe şi coapse. *Crizele de encefalopatie renală* cu debut silenţios sau zgomotos sînt complicaţii de temut. Bolnavii sînt fie apatici, adinamici, somnolenţi, obnubilaţi, fie agitaţi, neliniştiţi, cu cefalee puternică şi convulsii urmate de comă.

H. *Manifestări hematologice. Anemia* este totdeauna prezentă. Are cauze multiple şi este refractară la diverse tratamente. Cauzele sînt multiple : scăderea secreţiei de eritropoietină, scăderea absorbţiei şi utilizării fierului şi insuficienţa medulară. Uneori contribuie şi hemoliza prin microangiopatie. La nivelul arteriolelor lezate, hematiile sînt fragmentate prin „ghilotinare".

Leucopenia cu neutropenie şi limfopenie explică scăderea capacităţii de apărare faţă de infecţiile intercurente. Fac pneumonii şi bronhopneumonii care sînt grave, ducînd la acidoză şi comă uremică.

Din cauza *trombopeniei* şi *trombasteniei* cauzată de metaboliţii toxici, bolnavii prezintă gingivoragii, epistaxis, echimoze şi purpură. Ca o complicaţie hemoragică gravă, unii uremici fac CID.

Tabloul biologic al uremicului. *Retenţia de produşi azotaţi este mare. Ureea* variază între 1—2,5 g%, iar creatinina creşte peste 10 mg%. *Dozarea de electroliţi* arată scăderea NaCl, scăderea Ca, creşterea K şi fosforului. Apare *acidoza metabolică cu scăderea rezervei standard.* În *sedimentul urinar* notăm ca semn caracteristic apariţia *cilindrilor ciroşi, proteinurie* în jur de 1 g‰, *hematii* şi *leucocite* în jur de cîteva mii (în funcţie de boala glomerulară sau interstiţială).

Diagnosticul pozitiv are ca semne caracteristice anomaliile biologice privind *retenţia de produşi azotaţi, tulburările hidrosaline, fosfocalcice* şi *acidoza metabolică.* Examenul fizic şi anamneza relevă semnele bolii de bază care a dus la IRC.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție, prognostic și complicații

IRC are evoluție *progresivă* și duce, fără tratament, la deces în scurt timp. *Tratată corect*, în stadiul latent și manifest, se pot obține supraviețuiri între 10—15 ani.

Complicațiile sînt *tulburările hidroelectrolitice* provocate prin *greșeli în aportul* de apă, sare, proteine, potasiu sau *prin restricții* ori *pierderi extrarenale* de apă și săruri. *La bolnavii cu HTA apare insuficiența cardiacă;* ca și *encefalopatia hipertensivă CID-ul este o complicație terminală*. Nu trebuie uitate complicațiile care intervin la dializații iterativ: *ateroscleroza galopantă, pericardita exsudativă, cancerul renal* și *limfoamele maligne*.

Tratamentul IRC

Este profilactic și curativ.

Profilaxia IRC se referă la *tratarea corectă a afecțiunilor acute glomerulare* și *interstițiale*, la depistarea, dispensarizarea și tratarea corectă a bolilor renale cronicizate. Profilaxia interesează și *tratarea corectă a bolilor de colagen cu interesare renală*.

Tratamenul curativ are ca obiective:

— să asigure un *regim dietetic echilibrat* cu grijă deosebită din partea medicului și bolnavului pentru apă, sare, proteine și potasiu;

— să *combată tulburările hidrosaline, fosfocalcice*, ale hiperpotasemiei și acidozei;

— să *trateze infecțiile intercurente* și să *corecteze anemia;*

— să aplice în timp util *dializa iterativă* și *transplantul renal;*

— să *combată complicațiile infecțioase* și *cardiovasculare;*

— să asigure *educația psihologică* a acestor bolnavi cu șanse reduse de supraviețuire îndelungată.

Mijloacele și conduita terapeutică. Tratamentul conservator se referă la *regimul igieno-dietetic, corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, fosfocalcice, acidobazice* și *a complicațiilor*. *Aportul de lichide* trebuie să fie egal cu diureza zilnică plus 500 ml care reprezintă pierderile normale extrarenale.

Aportul de sare este necesar și egal cu 2 g NaCl la 1 litru de urină. *Aportul de proteine* este condiționat de valoarea ureei (U) și creatininei (C). Se permite:

— 1 g/kg corp și pe zi cînd U este sub 1 g% și C sub 3 mg;

— 0,6—0,5 g/kg corp și pe zi dacă U este de 1—2 g% și C între 3—10 mg %;

— 0,3 g/kg corp și pe zi dacă U este mai mare de 2,5 g% iar C peste 10 mg %.

Rația calorică se acoperă cu hidrați de carbon și lipide ușor emulsionabile din lapte, unt, frișcă.

Tulburările hidroelectrolitice. Hiperhidratarea și hiponatremia de diluție este indusă de aportul mare de apă și scăzut de sare. *La deshidratare* se ajunge prin restricția severă de sare sau prin pierderi extrarenale

Scanned with OKEN Scanner

de apă și sare. Hidratarea corectă cu glucoză 5% și soluții izotone saline asigură corectarea deshidratării.

Forțarea diurezei, cînd *ureea crește peste 2 g %* și apar vărsături, se face cu *microperfuzii de glucoză* și Furosemid cîte 4 fiole de 3 ori pe zi, doza totală pe zi ajungînd pînă la 0,5 g/zi.

Hiperpotasemia din acidoza terminală este greu de influențat. *Hiperpotasemia ocazională* se tratează ca și cea terminală prin *perfuzie de glucoză cu insulină, bicarbonat de sodiu, calciu gluconic și kayexalat de Ca sau Na* (vezi IRA).

Hiperpotasemia poate fi provocată și de *aportul exogen de K* prin fructe, compot de prune uscate, banane, sare dietetică, transfuzii și diuretice care rețin potasiu. Se impune grijă și restricție adecvată în *regimul alimentar*. Sînt indicate numai microtransfuziile și diureticele care fac risipă de potasiu.

Hiperfosfatemia se combate prin *săruri de aluminiu* Fosfalugel, Maalox, Simeco, Gastrusil, Gelusil per os 3—4 tb. sau 3—4 linguriță/zi.

Hipocalcemia se combate prin injecții săptămînale sau la 2 săptămîni cu vitamina D_3.

Acidoza metabolică se corectează prin aport adecvat de bicarbonat de sodiu.

Combaterea complicațiilor. *HTA* se tratează cu *hipotensoare* care nu reduc fluxul renal cum sînt: Propranololul, Clonidina, Hiposerpilul, Hipopresolul, în doze obișnuite sau reduse. Nu sînt indicați inhibitorii de calciu și Enalaprilul.

Insuficiența ventriculară stîngă și *insuficiența cardiacă congestivă* beneficiază de Digitoxină în doze obișnuite deoarece nu se elimină renal și nu cumulează. Lanatozidul C și Digoxina se dau în doze reduse la jumătate deoarece se elimină pe cale renală și se cumulează și dau intoxicațiile digitalice cunoscute.

Encefalopatia renală hipertensivă se tratează cu Furosemid i.v., perfuzii cu Manitol 20%, Raunervil i.m. sau i.v. iar convulsiile răspund la Diazepam intravenos.

Infecțiile intercurente. Se apelează la antibiotice ținînd seama atît de nefrotoxicitatea lor cît și de calea lor de eliminare (vezi IRA). *Pe cale renală* se elimină Penicilina, Ampicilina, cefalosporinele și doza lor se reduce la o treime sau o pătrime din doza normală. *Pe cale biliară* se elimină Eritromicina și Vibramicina și doza se reduce totuși la jumătate, deoarece au efecte cumulative.

Contraindicate sînt aminoglicozidele, Tetraciclina, sulfamidele și Clorocidul care sînt nefrotoxice, medulotoxice și neurotoxice.

Anemia este greu influențată terapeutic. Se preferă microtransfuzii de 2—3 ori/săptămînă sub controlul potasemiei.

Epurarea extrarenală și transplantul renal. *Dializa extrarenală temporară* se aplică dacă IRC, în faza manifestă se agravează spontan sau prin infecții intercurente.

Dializa extrarenală iterativă are ca și *transplantul renal* următoarele criterii de aplicare:

— creatinină mai mare de 10 mg %, uree peste 2 g %;

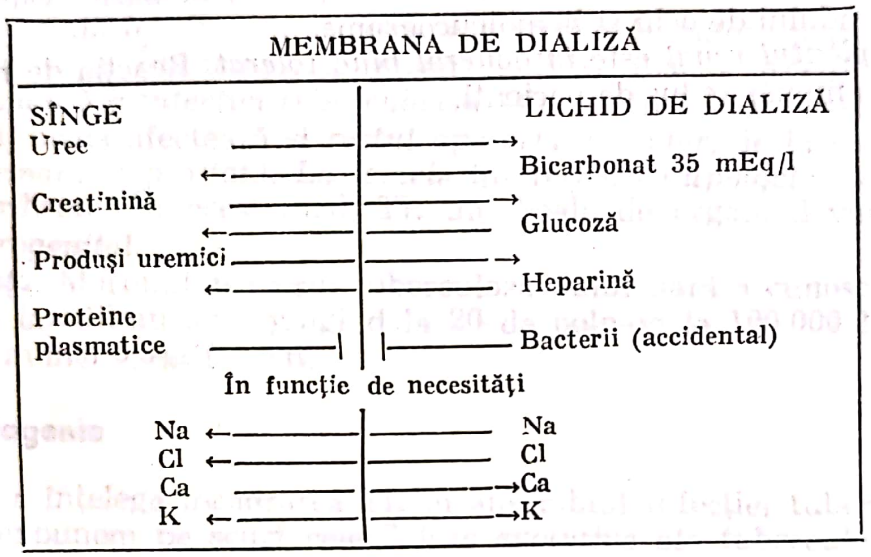
Scanned with OKEN Scanner

— ca limite de vîrstă între 15 și 55 de ani ;
— să nu se asocieze cu alte boli ;
— în unele țări se au în vedere și criterii religioase care nu-și au rostul, ținînd cont că „viața este scumpă și că bolnavul moare indiferent de conduita religioasă".

Dializa extrarenală este de 2 feluri : *hemodializa* și *dializa peritoneală*.

Hemodializa cu *șunt A-V* (arteriovenos) *tip Scribner sau Thomas* se aplică în *3 ședințe pe săptămînă* (la 2 zile) și are o *durată de 4—6 ore* pe ședință. Aparatele de dializă au ca membrane de dializă, membrane semipermeabile din celofan, acetat de celuloză poliacrilonitrit și polimetilmetacrilat.

Schimbul de substanțe în hemodializă



În dializa peritoneală membrana de dializă este *peritoneul*. Se fac tot *3 ședințe pe săptămînă cu durata de 12 ore*. Se aplică de la ora 8 seara pînă dimineața la aceeași oră.

Lichidele de perfuzie sînt *soluții izotone* sau *hipertone* care conțin *glucoză și sare*, iar în caz *de acidoză* soluții izotone de *glucoză și bicarbonat*. Soluțiile sînt *heparinizate*. Ședințele de dializă se fac în *centre spitalicești* sau la *domiciliu*, cu aparate computerizate prevăzute cu sisteme de alarmă care trezesc bolnavul pentru a opri dializa, pentru a solicita telefonic centrul de dializă pentru rezolvarea defectului.

Dezavantaje. Aparatura de *dializă este scumpă*. Pot să survină unele *complicații*, cum sînt trombozele, deși se heparinizează soluția de dializă. De asemenea accelerează procesul de ateromatoză și favorizează apariția pericarditei exsudative, a cancerului renal și limfoamelor, motivele nefiind bine cunoscute.

Complicațiile dializei sînt osteodistrofia, anemia refractară, poliserozita, accidentele coronariene aterosclerotice, cancerul renal, limfoamele maligne și uneori infecții cu streptococ auriu. În afara infecțiilor accidentale patogenia poliserozitei, aterosclerozei și neoplasmelor rămîne discutabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Transplantul renal este o *metodă chirurgicală*. Se practică cu *rinichi de la cadavru* sau *de la donatori voluntari*. Rinichiul transplantat trebuie să fie cît mai compatibil în sistemul HLA, grupa I și II cît și în sistemul ABO. Pacienții necesită tratament special pentru *tolerarea transplantului cu imunodepresoare* cum sînt : Prednisonul, Azathioprina sau Ciclosporina.

Rezultate obținute. În S.U.A. pînă în 1990, au fost supuși dializei cronice peste 102 000 de bolnavi. Din aceștia 85% sînt supuși hemodializei și 15% dializei peritoneale. Peste 75 000 au beneficiat de transplant renal. *Aproape 20 % din dializați sînt reabilitați complet, 60% parțial reabilitați, iar 20% nu pot fi reabilitați*. Criteriile de apreciere a rezultatelor sînt clinice și biologice (starea generală, diureza, rezistența la infecții intercurente și constantele echilibrului azotat și electrolitic).

Determinările parametrilor biologici urmăresc în dinamică : retenția de produși azotați, echilibrul hidroelectrolitic și acidobazic, valorile T.A., aspectul fundului de ochi și hemoleucograma.

Transplantul renal este *în general bine tolerat*. Reacția de respingere apare la un număr redus de pacienți.

TUBERCULOZA RENALĂ (TR)

Definiție

TR deși considerată *afecțiune urologică* trebuie cunoscută și de internist care se confruntă cu boala și trebuie să colaboreze cu urologul pentru rezolvarea ei terapeutică.

TR reprezintă *localizarea secundară a unei tuberculoze pulmonare la nivelul rinichiului. Însămînțarea renală* cu B.K. (bacili Koch) are loc *în faza secundară a infecției tuberculoase.* Din parenchimul renal, *pe cale canaliculară,* boala afectează și *restul aparatului urinar,* de la *calice pînă la vezica urinară și prostată. La femeie* interesează *salpingele* și *ovarul și duce la sterilitate.* În acest mod, TR din boală de organ, devine *boală de aparat urogenital.*

Incidența. Morbiditatea prin tuberculoza pulmonară a cunoscut o recrudescență în ultimii ani ajungînd la 20 de bolnavi la 100 000 locuitori. Din aceștia numai 0,3‰ fac TR.

Etiopatogenie

Pentru a înțelege încadrarea TR în ansamblul infecției tuberculoase, trebuie să expunem pe scurt cele *3 faze evolutive ale tuberculozei pulmonare.*

În faza primară transmiterea tuberculozei se face *pe cale aeriană de la un bolnav tuberculos la omul sănătos.* După inhalarea multor B.K. apare complexul primar format din infiltratul pulmonar și adenopatia hilară satelită. Imunologic apare o stare de hiperergie față de toxina tuberculinică. B.K. pot rămîne cantonați toată viața în ganglioni sau pot disemina pe cale sangvină, trecînd în faza secundară de bacteriemie.

Faza secundară este tocmai *faza de diseminare, de bacteriemie.* Pe un *teren hiperergic* cu imunitate scăzută, baoteriemia duce la o *tuberculoză miliară,* iar pe un *teren cu imunitate normală sau în creștere,* determină o *tuberculoză de organ :* tuberculoza articulară, osoasă, urogenitală. TR este deci o tuberculoză secundară.

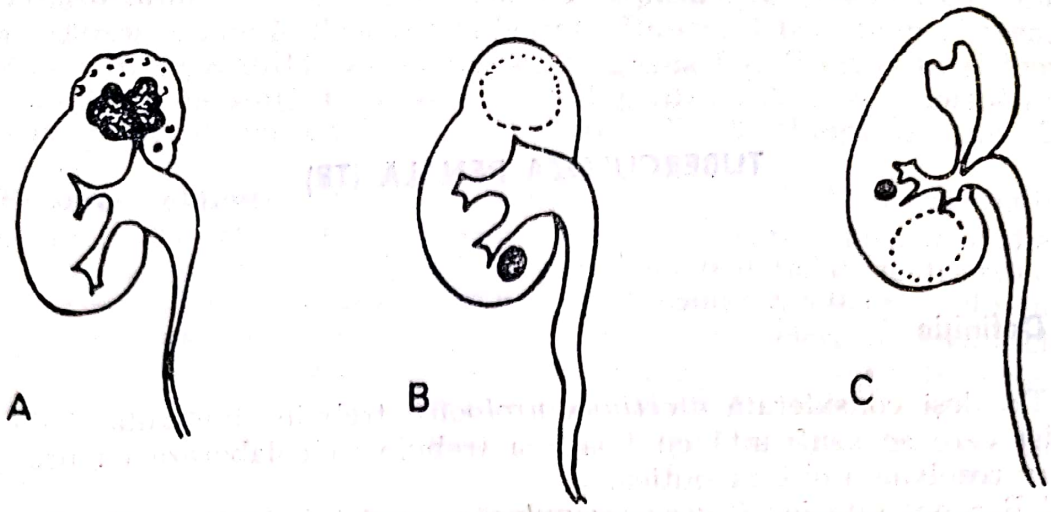
În faza terțiară apare *tuberculoza pulmonară ulcero-cazeoasă.* Infiltratul pulmonar se transformă în granulom tuberculos care se ulcerează și se transformă în cavernă.

Anatomie patologică

În evoluția TR se disting două faze : una *parenchimatoasă* și una de *deschidere și fistulizare* în calice și bazinet.

În faza *parenchimatoasă,* închisă, B.K. ajunși în glomeruli sau în tubi formează în corticală sau în medulară foliculi care se transformă în tuberculoame.

Scanned with OKEN Scanner



Tuberculi miliari și cavernă deschisă la polul superior.

Cavernă la polul superior cu distrugerea calicelui. Tuberculom la polul inferior.

Stenoză caliceală și bazinetală, cavernă la polul inferior.

Fig. 17. Tuberculoză renală

În faza de *deschidere în calice, tuberculoamele se necrozează, se extind și, prin ulcerarea papilei se deschid în calice și bazinet.* Din acest moment atît pe cale canaliculară cît și limfatică disemnează la vezica urinară. *Infecția prostatei se face pe cale canaliculară, limfatică* sau *hematogenă.* Veziculele seminale și epididimul se pot însămînța *pe cale hematogenă sau canaliculară.*

Histologic. Leziunile caracteristice în evoluție sînt *foliculul, granulomul, caverna ulcerată* și *rinichiul mastic. Granulomul tuberculos* este format dintr-un centru necrotic, în jurul căruia se află un infiltrat format din celule gigante în jurul cărora apare un conglomerat de macrofage, limfocite și neutrofile. Treptat leziunea crește în volum, centrul se ramolește, se cazeifică și ulcerează. În acest moment se deschide la nivelul papilei renale. Este stadiul *ulcero-cavernos,* leziunea fiind formată dintr-un centru și o capsulă fibroasă deschisă la nivelul papilei. În centru se constată o masă cazeoasă compactă care poate prezenta zone calcificate. Capsula este formată dintr-un țesut fibros infiltrat cu celule gigante epiteloide, limfocite și mononucleare (fig. 17).

Rinichiul mastic este o formă extinsă a TR în care rinichiul este distrus. Rinichiul este mărit de volum, boselat, acoperit de o capsulă fibroasă, îngroșată, în interior prezentînd mai multe caverne care conțin o masă cazeoasă albicioasă, asemănătoare chitului, de unde și numele de mastic.

Tablou clinic

În faza parenchimatoasă, bolnavul prezintă *semne de impregnație bacilară :* astenie, adinamie, inapetență, subfebrilități, transpirații nocturne și scădere în greutate. Pe plan *biologic* constatăm o VSH crescută, IDR la PPD pozitivă, iar la *examenul urinei :* albuminurie, leucociturie și uroculturi repetat negative. *Urografia* poate oferi relații normale. *Ecografia* arată o imagine nodulară hiperecogenă sau hipoecogenă.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic

În faza de TR deschisă apar *simptome vezicale, renale* și *genitale.*

Simptomele vezicale de cistită specifică se traduc prin disurie, polakiurie, tenesme vezicale și uneori hematurie terminală. Urinile pot fi limpezi sau tulburi. Sedimentul urinar prezintă leucociturie iar uroculturile sînt negative. Ecografic se constată o vezică cu pereți îngroșați, cu zone neregulate.

Simptomele renale sînt reprezentate de durerea lombară unilaterală și hematuria totală cauzată de ulcerația papilei sau a unui vas vecin cavernei ulcerate. Rinichiul mare se poate palpa în caz de complicație cu hidronefroză secundară unei stenoze a ureterului proximal sau distal.

Simptomele genitale. Epididimita se traduce prin apariția unui nodul sau îngroșarea epididimului care este sensibil la palpare. Canalul deferent este îngroșat sau sub forma unui șirag de mărgele. Participarea prostatei și veziculelor seminale se traduce prin disurie, polakiurie, dureri perineale și hemospermie. Tușeul prostatic relevă o prostată mai dură, îngroșată, nodulară iar veziculele seminale sînt mărite, păstoase sau dure.

Diagnosticul de certitudine este oferit de *prezența în urină a B.K.* Urina recoltată în condiții sterile, ultracentrifugată și colorată cu reactivul Ziehl-Neelsen pune în evidență B.K. De asemenea, cultura pe medii speciale — Löwenstein, Jansen sau Petragagni — permite identificarea tipului de B.K. și sensibilitate la antibiotice. Se poate practica și inocularea urinei recoltate steril în mamela femelei cobai.

Testul la PPD are valoare numai dacă este negativ, fapt ce ne permite să excludem TR. Un test pozitiv nu pledează neapărat pentru TR.

Explorările de laborator se referă la sumarul de urină, proba Addis, uroculturi negative (fals pozitive în caz de infecții supraadăugate), căutarea bacilului Koch în urina concentrată (după cură de sete).

Cistoscopia permite vizualizarea leziunilor vezicale caracterizate prin mici granuloame gălbui înconjurate de un halou congestiv sau prezența ulcerațiilor cu margini neregulate și fundul cenușiu-murdar.

Ecografia oferă relații necaracteristice în stadiul ulcerat : un rinichi mare boselat, cu o imagine sau mai multe imagini hipoanecoice (rinichi mastic). În caz de hidronefroză arată un rinichi mărit cu dilatații semnificative pielocaliceale.

Urografia este examenul esențial și pune în evidență leziunile cavernoase, ulcerațiile, stenozele și leziunile vezicale.

Imaginea de *cavernă* arată o cavitate neregulată, festonată de 0,5—1 cm situată aproape de papilă și legată printr-un conduct fin sinuos.

Ulcerațiile papilo-caliceale realizează imaginea de calice „mîncate de molii".

Stenoza tijelor caliceale determină imagini de „spin de trandafir" sau de „ciupercă", de „măciucă" sau de „farfurie". Aceste imagini sînt condiționate de dilatația porțiunii de calice situată deasupra stenozei de tije.

Retracția bazinetului și a calicelor interesate dă imagine de „floare de margaretă". Dacă ne exprimăm plastic, putem spune că avem de-a

Scanned with OKEN Scanner

Tuberculoza renală : etiopatogenie, anatomie-patologie, tablou clinic, tratament

TUBERCULOZA RENALĂ

ETIOPATOGENIE ȘI A.P.

- Însămînțare pe cale hematogenă cu B.K. a parenchimului renal cortico-medular
  - — în faza secundară a tuberculozei
  - — pe un teren cu imunitate normală
- Anatomo-histologic
  - — granulom t.b.c.
  - — cavernă ulcerată în calice
  - — rinichi mastic

CLINIC ȘI PARACLINIC

- Faza parenchimatoasă
  - — semne de impregnație bacilară
  - — IDR la PPD pozitiv
  - — leucociturie cu uroculturi repetate negative
- Faza de deschidere în calice
  - — simptome vezicale renale ± epididimită
- *Urografie :* cavernă, ulcerații papilo-caliceale, stenoză de tije
- *Ecografic :* rinichi mare, boselat cu zone hipoanecoice, hidronefroză; vezică urinară cu pereți îngroșați
- B.K. în urină, inoculare de urină în glanda mamară la cobai

TRATAMENT

- Medical anti t.b.c.
  - — Cură de atac 3 luni Hidrazidă, Rifampicină, Etambutol 7/7
  - — Cură de consolidare 9 luni cu 2 tuberculostatice — 2/7
  - — Prednison la nevoie
- Chirurgical
  - — nefrectomii parțiale
  - — nefrectomii totale
  - — corectare a stenozelor ureterale înalte și joase cu răsunet renal
- Rezultate
  - — 90% vindecări în fază parenchimatoasă și 70% în faza ulcerată și deschisă în calice

Scanned with OKEN Scanner

face cu ciuperci pe farfurii și pe masă un vas cu flori de margaretă ofilite (fig. 18).

La nivelul vezicii urinare imaginile urografice sînt de vezică rotundă hipertonă, de vezică mică, de vezică trigonoidizată sau de vezică cu retracții în pinten de partea ureterului bolnav.

În faza parenchimatoasă a TR, realizează o imagine prea frumoasă („belle image") de partea rinichiului bolnav care concentrează bine substanța iodată din cauza unei hipertonii pielo-uretrale, considerată reacție reflexă față de infecția specifică parenchimatoasă.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice și confirmările oferite de examenul de urină cu evidențierea B.K. și de imaginile urografice caracteristice.

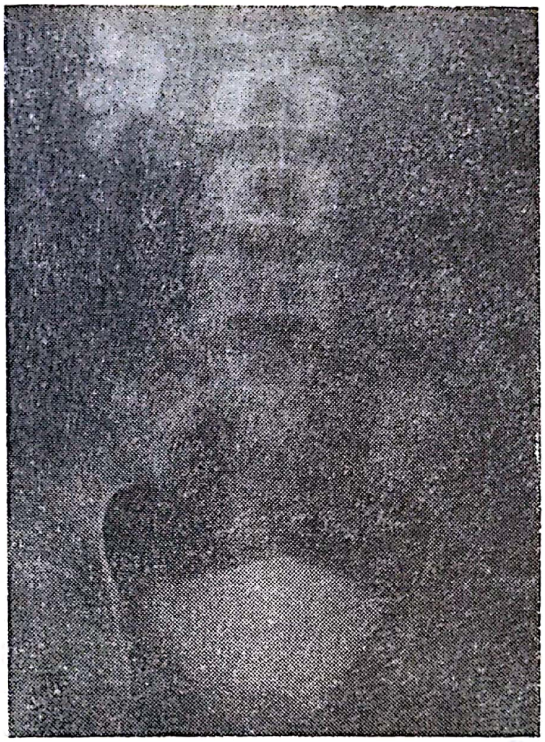


Fig. 18. Triada bacilară patognomonică : bazinet absent, calice dilatat, ureter dilatat

Diagnosticul diferențial. În formele hematurice se discută etiologia hematuriei. În unele cazuri se ridică problema etiologiei hidronefrozei sau a unei infecții supraadăugate. Prezența B.K. în urină și imaginile urografice sînt principalele argumente în favoarea TR.

Tratament

Tratamentul este *medical* și *chirurgical.*

Cel **medical** este *antituberculos* și în cura de atac care durează trei luni, se asociază Rifampicină, Hidrazidă și Etambutol în schema 7/7. Dacă urografic există semne de stenoză ureterală, urologii recomandă asocierea Prednisonului după metoda în palier. Se începe cu 40 mg/zi și se scad săptămînal cîte 10 mg pînă la doza minimă eficientă.

Doza de HIN este de 5 mg/kg corp, 300 mg/zi, doza de Rifampicină este de 10 mg/kg corp, aproape 600 mg/zi, Streptomicină 1 g/zi și Etambutolul cîte 250 mg de 3 ori/zi.

Cura de *stabilizare și consolidare* a rezultatelor durează 9 luni, timp în care asociem Rifampicina și HIN în schema 2/7, (2 zile/săptămînă se administrează aceste medicamente).

Controlul *eficienței terapeutice* se face la 3 luni urmărind V.S.H., negativarea IDR la PPD, negativarea B.K. în urină. Se urmăresc și efectele nedorite ale terapiei tuberculoase (tulburări digestive, hepatice și oculare). În TR parenchimatoasă se obțin vindecări la 90% din bolnavi iar în TR deschisă la 70%.

Tratamentul chirurgical : se practică *nefrectomia totală și parțială* și *operații de corectare.* Nefrectomiile totale se practică în pionefroză și hidronefroză tuberculoasă și în rinichiul mastic. Nefrectomia parțială se indică în caz de stenoză de calice însoțită de cavernă segmentară (nefrectomie polară inferioară sau superioară). Operații de corecție se fac în stenozele ureterale joase și înalte cu tendințe la obstrucție și răsunet renal.

Scanned with OKEN Scanner

CANCERUL RENAL

Definiție

Cancerul renal este o *boală malignă cu patogenie necunoscută, cu evoluție fatală în scurt timp, dacă nu este descoperit precoce,* pentru a obține vindecări sau supraviețuiri cît mai lungi.

Factorii de risc implicați în patogenie sînt *fumatul, intoxicația cronică cu cadmiu* și *predispoziția ereditară.* În familiile bolnavilor de cancer renal, pe linia directă sau colaterală s-au găsit translocații între cromozomul 3 și 8 și respectiv 3 și 11. De asemenea, la bolnavii cu hemangioame retiniene și cerebrale, transmise autosomal dominant, apare cancerul renal uni- sau bilateral. Pacienții cu I.R.C. supuși dializei cronice dezvoltă chiste renale și carcinoame din motive încă necunoscute, alții fac limfoame maligne.

Incidența maximală este între 50—65 de ani iar raportul B/F este de 3/1.

Anatomopatologie

Carcinomul cu punct de plecare din celulele epiteliale tubulare reprezintă *85% din cancerele renale,* urmînd cu *15% sarcoamele cu punct de plecare din țesutul interstițial.* După anglo-saxoni tumorile mixte sînt adenosarcoamele. Termenul de *hipernefrom,* tumoră plecată din resturi de țesut suprarenal, inclus în rinichi, trebuie abandonat, aceasta fiind părerea oncologilor (fig. 19 A, B).

Histologic carcinomul este alcătuit din *celule tipice sau atipice,* acestea din urmă evoluînd mai rapid și cu fenomene paraneoplazice. Unele tumori sînt *bine vascularizate,* altele *slab vascularizate.*

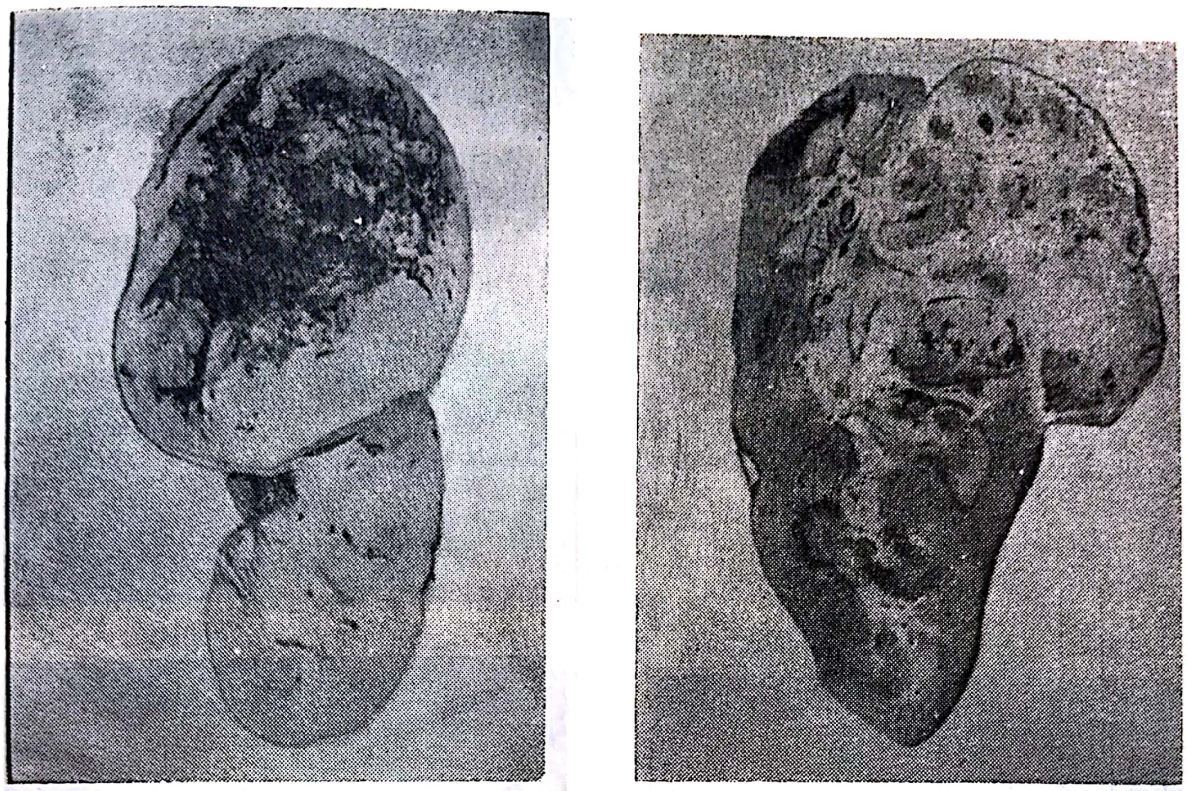
Extinderea cancerului se face prin *contiguitate la fascia Gerota și țesutul perirenal.* Pe *cale limfatică* invadează ganglionii regionali, iar pe *cale vasculară* dă metastaze în oase, plămîn, creier, mediastin, ficat și tiroidă.

Tablou clinic

Cancerul renal este numit *„tumora interniștilor"* deoarece este diagnosticat pe seama *hematuriei totale,* a *durerii lombare* sau a *manifestărilor paraneoplazice* și nu prin manifestări urologice (Mc Garnik, B. B. Bannier — 1987).

Triada clasică, durere lombară, hematurie totală și *rinichi palpabil* este întîlnită numai la *10% din bolnavi.*

Scanned with OKEN Scanner



A B

Fig. 19. A — Carcinom tubular renal. Aspect macroscopic (după Williams G.); B — Carcinom tubular renal — același caz — secțiune (după Williams G.)

La 85% din bolnavi, debutul este marcat de *hematurie totală, spontană, intermitentă* și *capricioasă.* Rar este însoțită de colică renală, dată de migrarea unui cheag care destinde ureterul. Numai la 50% din bolnavi, hematuria este acompaniată de semne de impregnație tumorală, anemie, astenie, deficit ponderal.

La 5% din bolnavi debutul are loc prin *fenomene paraneoplazice. O stare febrilă prelungită,* fără semne de infecție urinară pledează pentru un *cancer termogen,* întrucît secretă substanțe piretogene de tip *prostaglandine false,* care stimulează centrii termogenetici din hipotalamus.

Poliglobulia și *leucocitoza* de peste 10 000, ca reacție leucemoidă, sînt provocate de secreția de *falsă eritropoietină și respectiv leucopoietină.*

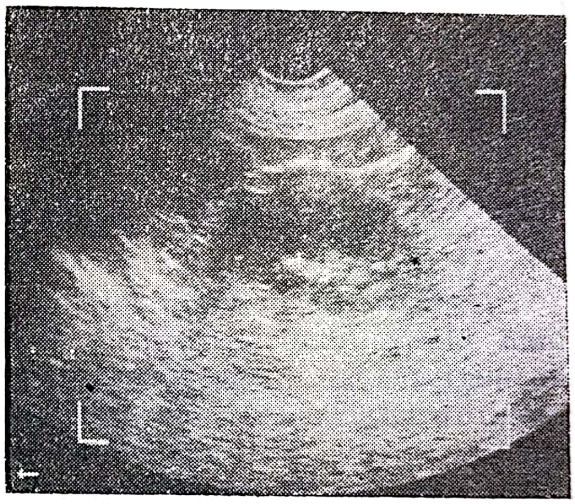
Secreția de gonadotrofine determină *feminizarea* sau *masculinizarea* neașteptată, care obligă la căutarea unui cancer renal, cu ajutorul ecografiei și urografiei. Mai notăm *hipertensiunea* prin secreție de *falsă renină* și *aspectul cushingoid* prin secreție de *falși glucocorticoizi.* În caz de invazie a venelor renale poate să apară destul de rapid un *varicocel drept simptomatic.*

Foarte rar poate să apară o *durere vie cu tumefacție și echimoza lojii renale* și chiar *șoc hipovolemic,* prin hemoragie intratumorală și difuziune, cu infiltrația lojei renale și regiunii lombare.

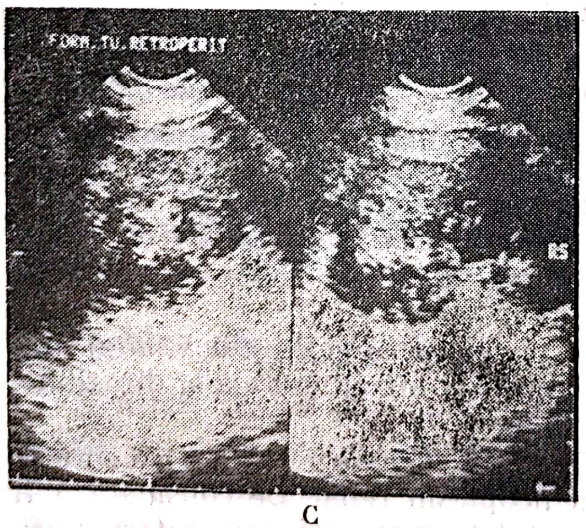
Icterul paraneoplazic descris de Utz, Greeg și Schaeffer apare la o mică parte din bolnavii cu neoplasm renal. Se consideră a fi *provocat de o substanță secretată de celulele tumorale care interferează prin competiție excreția de bilirubină directă la nivelul polului biliar al hepatocitului.*

Fig. 20. Cancer renal — aspect scintigrafic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

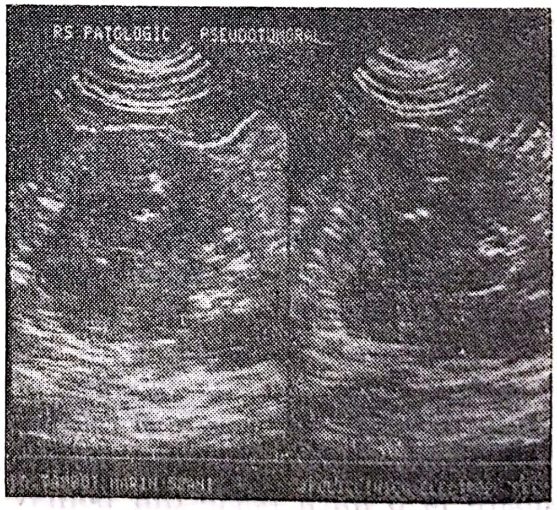
A



B



C



D

Fig. 21. A — Cancer renal — aspect ecografic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger); B — Cancer renal — aspect ecografic; C, D — Cancer renal sting — aspect ecografic

Scanned with OKEN Scanner

La examenul obiectiv putem descoperi *sensibilitatea lojei renale*, *palparea unui rinichi mare*, neregulat, sensibil cînd tumora pornește din polul inferior.

Biologic și paraclinic

VSH este normală, moderat sau mult crescută. *Hemograma* arată anemie sau poliglobulie și leucocitoză ca reacții *paraneoplazice*. Radioimunologic se pot doza falșii hormoni menționați mai sus. *Scintigrama renală* cu ^{131}I și ^{99}Tc evidențiază o zonă rece, hipocaptantă, de mărimi diferite în raport cu volumul tumorii (fig. 20).

Ecografia este o *metodă simplă* care face rapid distincția între o tumoră chistică și o tumoră solidă, canceroasă. *Stabilește diagnosticul la 97% din bolnavi* (fig. 21 A, B, C, D). În 3% din cazuri poate fi completată de *tomografie computerizată*, *angiografie selectivă* și *urografie*. Ca metode invazive, *angiografia selectivă* face distincția între tumora *hipervascularizată* și tumora *slab vascularizată*.

Urografia arată deformări de calice : alungiri, îngustări, dezorientări, amputări întîlnite și în tuberculoza renală (fig. 22, 23, 24).

Fig. 22. Cancer renal — aspect urografic (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

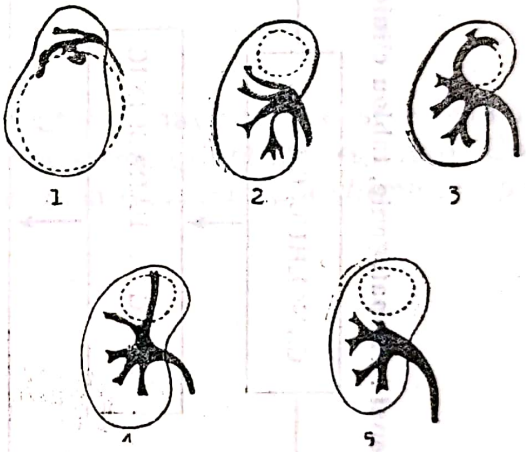


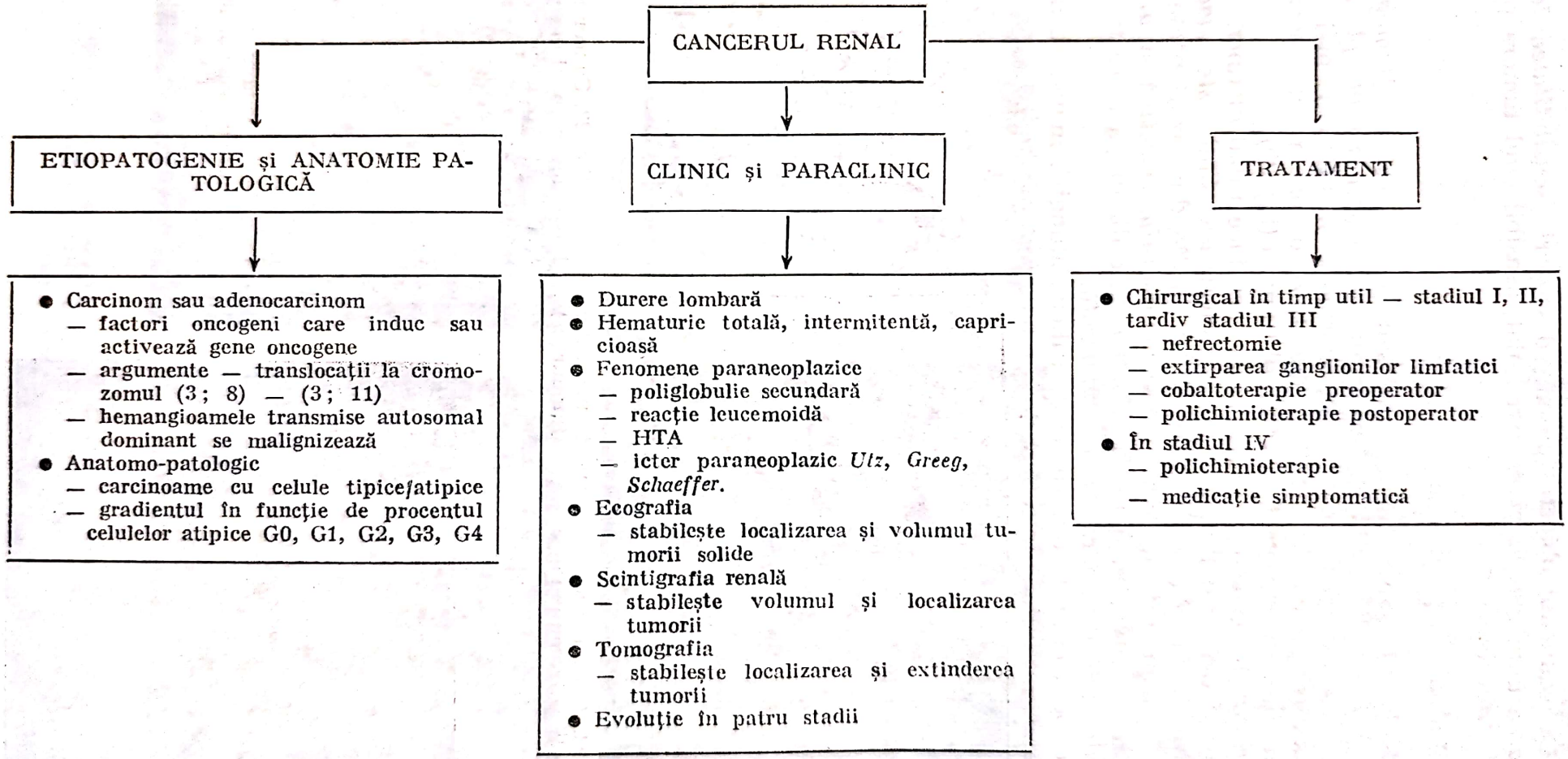
Fig. 23. Cancer renal :
1 — cancer renal de pol inferior ;
2, 3, 4, 5 — cancer renal de pol superior cu amputații și deformări caliceale

Fig. 24. Adenocarcinom renal — localizare la polul superior și în zona mediană — aspect scintigrafic

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr 19

Cancerul renal : etiopatogenie, tablou clinic, tratament



Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv se bazează pe *semnele clasice* şi uneori *fenomenele paraneoplazice* şi este *confirmat rapid de ecografie.*

Diagnosticul diferenţial este al *hematuriei totale* şi *al unei tumori lombare* dată de o hidronefroză, *tumoră de suprarenală, de unghi colic drept* sau *de cancer hepatic* localizat în lobul drept. La rinichiul stîng intervine în plus diferenţierea de o *splenomegalie.*

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia este stadială şi *prognosticul rezervat* începînd cu stadiul I—II cînd numai peste 75% supravieţuiesc pînă la 5 ani. *În stadiul I* tumora este mică, incapsulată şi localizată în zona medulară sau corticală la unul din poli sau în zona mijlocie a rinichilor.

În stadiul II tumora se extinde, infiltrează o zonă mai mare de ţesut renal şi calice. *În stadiul III* invadează capsula Gerota şi ganglionii limfatici regionali. *În stadiul IV* dă metastaze la distanţă şi local invadează venele renale şi cava inferioară. Complicaţiile infecţioase (pneumonii, bronhopneumonii), hemoragii intratumorale, C.I.D.-ul şi metastazele osoase, cerebrale, pulmonare, întunecă prognosticul.

Tratament

Tratamentul este chirurgical şi aplicat cît mai precoce şi constă în *nefrectomie* cu îndepărtarea fasciei Gerota şi ganglionilor regionali. Unii practică *cobaltoterapia preoperator,* iar postoperator *polichimioterapie.*

Scanned with OKEN Scanner

BOALA CHISTICĂ RENALĂ

BCR *se caracterizează prin prezența în parenchimul renal a unor cavități chistice de diferite mărimi,* tapetate cu *un epiteliu tubular, pline cu lichid clar sau cu resturi semisolide.* Chistele sînt *unice* sau *multiple, congenitale* sau *cîștigate,* întîlnite la orice vîrstă (fig. 25, 26).

BCR îmbracă mai multe forme clinice și în raport cu numărul și etiologia distingem : *chiste renale mici, rinichiul polichistic congenital* și *rinichiul polichistic cîștigat, boală chistică medulo-renală (chiste renale medulare)* și *rinichiul spongios.*

CHISTELE UNICE CÎȘTIGATE

Sînt des întîlnite în clinica medicală și urologică, frecvența lor crescînd cu vîrsta. În copilărie frecvența este de 3—4%, iar după vîrsta de 50 ani incidența crește la 50%. Pe sexe frecvența este egală.

Clinic, chistele unice sînt de obicei asimptomatice și descoperite întîmplător sau cu ajutorul ecografiei randomizate la peste 40% din subiecții sănătoși. Ocazional pot da dureri lombare însoțite de hematurii trecătoare. Rareori degenerează malign. *Diagnosticul* este precizat *ecografic* prin prezența unei imagini anecoice, rotunde, ovalare, bine delimitate în chistele cu lichid clar sau printr-o imagine hipoecoică, delimitată cînd lichidul conține resturi celulare și cantitate mare de lipide. Prin puncție ghidată sub ecranul ecografic se poate extrage lichidul care se analizează citologic, se determină valoarea L.D.H. și conținutul în lipide.

RINICHIUL POLICHISTIC CÎȘTIGAT (RPC)

RPC se traduce prin *apariția de chiste multiple în unul sau ambii rinichi.* RPC apare pe fondul unor boli renale cronice, inclusiv la renalii supuși dializei iterative.

Clinic

Se manifestă prin hematurii episodice care vor fi tratate prin repaus, antialgice și hidratare corectă. La 15% din bolnavi apar tumori care trebuie supravegheate prin scanner pentru a interveni în timp util chirurgical, deoarece se pot maligniza.

Scanned with OKEN Scanner

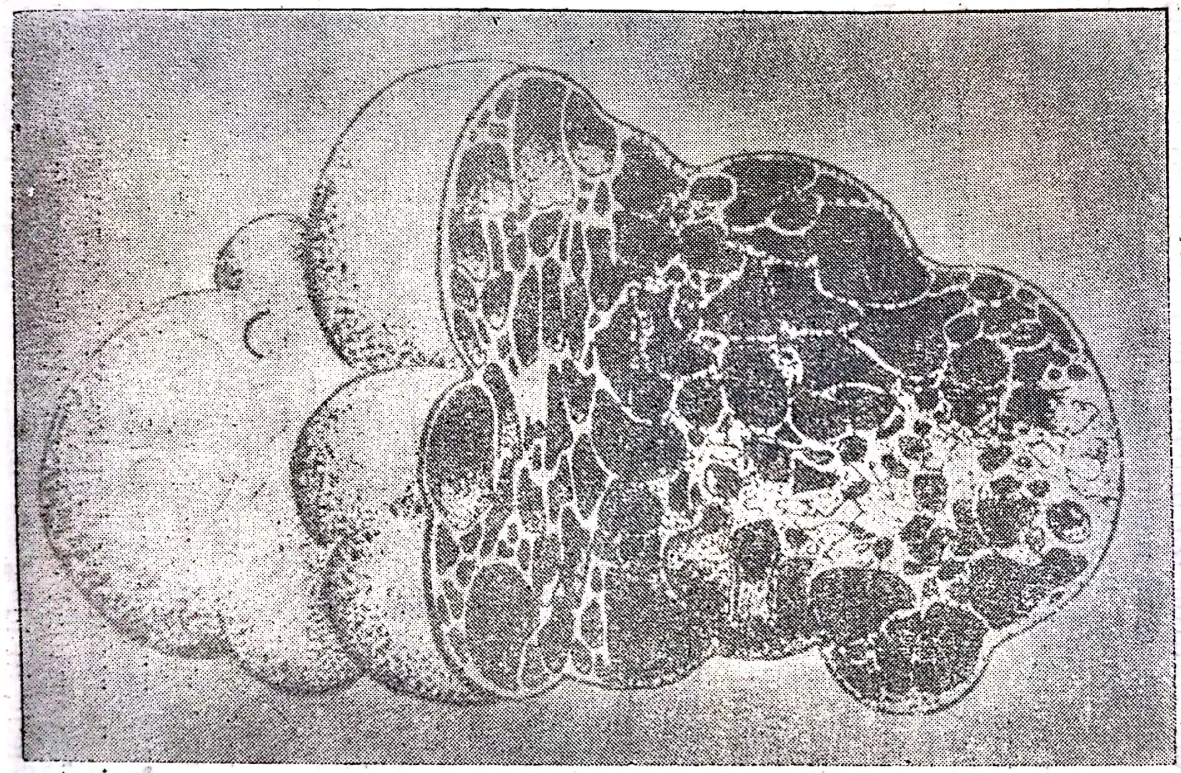


Fig. 25. Rinichi polichistic — secțiune tridimensională (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

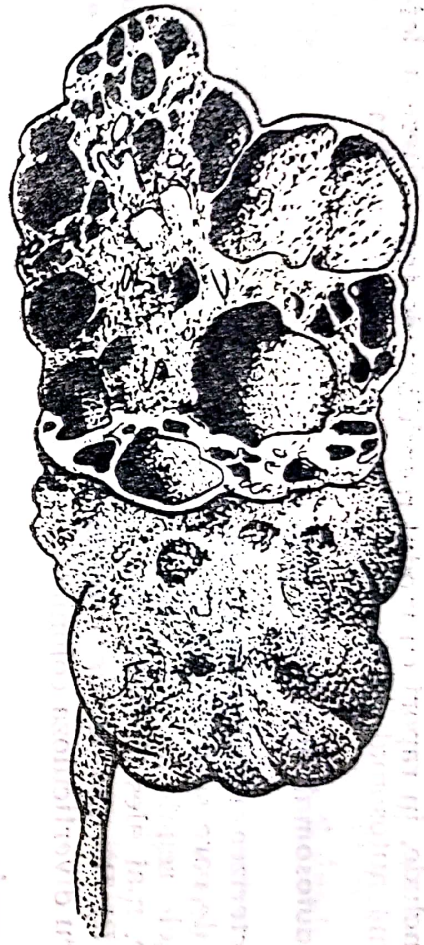


Fig. 26. Rinichi polichistic — secțiune tridimensională (după W. Flamenbaum și R. J. Hamburger)

RINICHIUL POLICHISTIC CONGENITAL (RPCo)

RPCo include, în raport cu modul mendelian de transmitere a defectului, o formă autosomal dominantă și una autosomal recesivă.

Forma autosomal dominantă (RP–AD)

Se caracterizează prin apariția, încă de la naștere, a unor chiste multiple bilaterale care se dezvoltă și cresc în volum o dată cu înaintarea în vîrstă. Chistele renale se pot asocia și cu prezența altor formațiuni chistice multiple, mai ales în ficat, cînd realizează boală *polichistică hepatorenală (BPHR)*. Rareori se poate asocia cu prezența de chiste în pancreas, în ovar sau cu diverticuloza colonică.

Etiopatogenie

Gena, care controlează defectul în dezvoltarea normală a tubilor renali care se dilată, dînd naștere la chiste seroase, *nu este cunoscută*, dar se știe că *este situată pe cromozomul 16*. Se consideră că dilatarea chistică a unor segmente din tubii renali are la bază anomalii în structura biochimică a matricei de colagen din structura membranei bazale a epiteliului tubular.

Dilatațiile chistice ale tubilor apar în *timpul vieții embrionare* și *interesează segmente din tubii proximali sau distali*. După concentrația Na din lichidul chistic, se presupune că cele care au o concentrație similară cu a plasmei provin din *tubii proximali*, în vreme ce chistele cu o concentrație scăzută a Na iau naștere din *tubii distali* (vezi tabel pag. 120).

Cu ajutorul microscopului electronic s-au pus în evidență în *peretele chistului și leziuni polipoide care pot explica degenerarea malignă a chistelor*.

Tablou clinic

Manifestările obișnuite ale RPAD sînt *durerea lombară și hematuria micro- sau macroscopică*.

Durerea lombară bilaterală este surdă și supărătoare. În cazul hematuriei totale, cu formare de cheaguri, durerea îmbracă caracter colicativ.

Hematuria este spontană sau declanșată de un efort susținut sau de contuzii lombare.

Hipertensiunea arterială. La 45% din bolnavi este prezentă HTA și bolnavii acuză cefalee, fosfene, acufene, generate de tulburările vasomotorii în teritoriul vaselor cerebrale. HTA apare înainte de instalarea semnelor de IRC, rinichiul putînd secreta peptide vasoactive.

Insuficiența renală cronică (IRC). O parte din bolnavi se prezintă tardiv la medic cu reducerea forțelor fizice și scăderea în greutate, inapetență, grețuri, vărsături și semne biologice relevînd retenția azotată. IRC se instalează lent, insidios.

Poliglobulia. Ocazional unii bolnavi, cam 2—5%, pot prezenta *poliglobulie secundară unei secreții crescute de eritropoietină*.

Scanned with OKEN Scanner

La examenul fizic se descoperă *două formații tumorale boselate*, situate în *hipocondrul drept* și *stîng*, avînd *contact lombar*. Masele tumorale bilaterale care pot ajunge și în flancuri, nu pot fi confundate cu alte tumori. În observația clinică am avut o bolnavă cu tumoră de unghi colic stîng și metastaze în lobul hepatic drept, confundată în lipsa ecografului cu RPCo. Scintigrafia hepatică și irigografia au precizat diagnosticul, confirmat intraoperator și prin biopsie.

Ca forme asociate, cu prezența de chiste în alte organe, amintim, în ordinea frecvenței maximale, *chistele hepatice, pancreatice* și *ovariene ușor decelabile cu ajutorul ecografiei. Diverticuloza colonică* se descoperă prin irigografie. La palpare se constată o *hepatomegalie de gr. I—II sau III cu aspect boselat.*

Diagnostic pozitiv

Descoperirea a doi rinichi măriți de volum obligă la *ecografie* care trebuie făcută și la toți membrii de familie pentru a stabili modul mendelian de transmitere a defectului. Pe ecran apar rinichi măriți de volum, boselați, în parenchimul cărora se observă mai multe imagini rotunde, ovalare, delimitate, anecoice sau hipoanecoice (fig. 27).

În formele asociate se pot decela chistele hepatice, pancreatice și ovariene.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică pot decela chistele malignizate. De asemenea, tomografia (scanner) axială descoperă și micile anevrisme arteriale în teritoriul carotidian sau la nivelul aortei toracice. RP—AD este asociat și cu angiectazii în diverse teritorii vasculare.

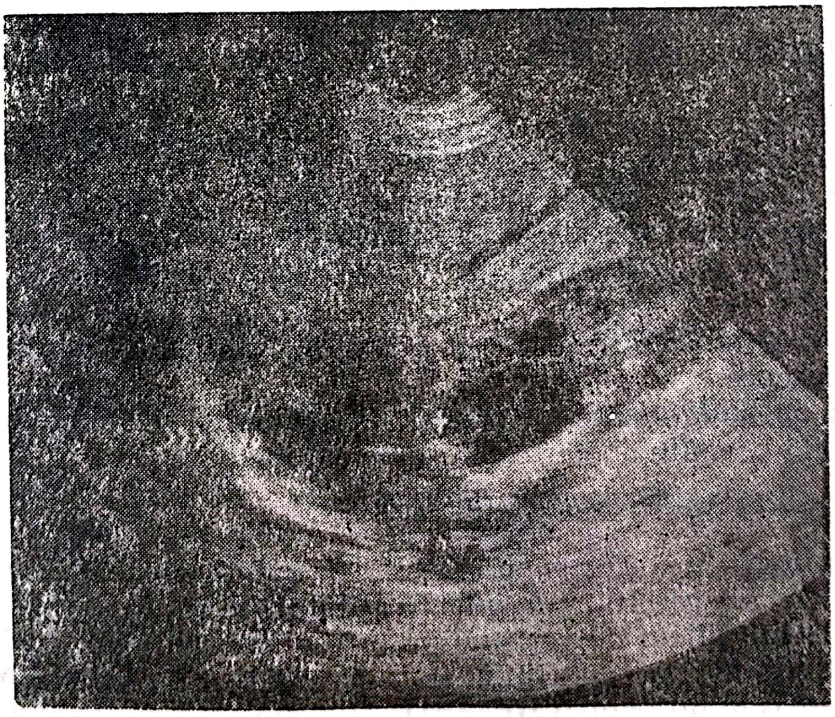


Fig. 27. Rinichi polichistic — aspect ecografic

Scanned with OKEN Scanner

Ecografia permite *puncția dirijată a chistului* și *analiza lichidului extras* după cum rezultă în următorul tabel :

Analiza biochimică și citologică a lichidului de puncție dirijată

Trăsături biologice	C.R. benigne	C.R. maligne
Culoare	limpede serocitrin	turbulent, lactescent sau roșietic
Citologic	normală	celule atipice
L.D.H.	scăzut	crescut
Lipide totale	0,3 mg%	213 mg%
Colesterol	0,20 mg%	28 mg%

Evoluție, prognostic, complicații

RP—AD evoluează lent și progresiv, timp în care chistele se dezvoltă și cresc în volum. Duc la distrugerea parenchimului funcțional și la instalarea IRC. În acest stadiu și în caz de malignizare, *prognosticul quo ad vitam, quo ad laborem* și *ad sanationem*, este rezervat.

Complicațiile care apar sînt *litiaza renală, pielonefrita acută* și *cronică, hematuria recurentă* sau *ocazională, malignizarea* și *foarte rar hemoragia retroperitoneală.*

Tratament

Are ca obiective *prevenirea și tratarea complicațiilor* și *conservarea funcției renale.* Ca măsuri de precauție se contraindică sportul și gimnastica la copii, evitarea traumatismelor lombare și a cateterismului uretero-vezical care facilitează infecția urinară.

Hematuria episodică se tratează prin repaus la pat, analgetice și hidratare corectă.

HTA se tratează cu hipotensoare, în schema simplă sau dublă, cu diuretic plus Hidralazină.

În caz de IRC se aplică tratament conservator cu aport suficient de apă și sare, se administrează 3—4 g NaCl deoarece se pierde multă sare ; restricție de proteine și alimente bogate în fosfor în funcție de nivelul creatininei și ureei.

Infecția urinară se tratează cu Biseptol, Ampicilină sau cefalosporine în doze cunoscute.

În caz de *malignizare* se indică nefrectomie și chimioterapie dacă funcția renală permite apelarea la asemenea metode.

Forma autosomal recesivă (RP–AR)

Se manifestă încă *din copilărie prin prezența măririi de volum a rinichilor pe fondul cărora apar infecții urinare repetate* și *apariția timpurie a IRC.* Diagnosticul de certitudine este asigurat de *ecografia bolnavului* și *a părinților.* Dacă părinții sînt normali este o dovadă puternică pentru RP—AR și nu pentru RP—AD.

Tratamentul este similar cu cel expus la RP—AD.

Scanned with OKEN Scanner

BOALA MICROCHISTICĂ MEDULORENALĂ

Boala microchistică medulorenală sau rinichiul polichistic medular este o *boală rară transmisă autosomal dominant sau recesiv*. Pînă în prezent s-au comunicat numai 300 de bolnavi. În unele familii boala coexistă cu retinită pigmentară, din care motiv a fost numită și displazia reno-oculară.

Etiopatogenie

În *forma infantilă* se manifestă *din copilărie* și se crede că *se transmite autosomal recesiv*, în *forma adultă* (întîlnită la adultul tînăr) transmiterea *se face autosomal dominant*.

Anatomie patologică

Rinichii sînt micșorați de volum și prezintă în *zona medulară numeroase chiste mici* cu diametrul 0,2—0,5—1 cm, rezultate din mici dilatații ale tubilor distali. *Glomerulii sînt hialinizați, tubii sînt neregulați* cu traiect sinuos și au membrana bazală îngroșată. Aceste anomalii se datoresc *deficitului congenital în structura colagenului matriceal*. În interstițiu se constată un infiltrat cu macrofage și limfocite care ar sugera o patogenie autoimună.

Simptomatologie

Boala *se manifestă din copilărie și adolescență prin polidipsie, poliurie și enurezis*. Pielonefrita și IRC prematură sînt complicații de temut. *Elementele de certitudine* sînt *rinichii mici ecografic, antecedente familiale de boli renale* la un tînăr cu semne de infecție urinară și/sau semne de IRC. Funcțional rinichii prezintă *deficiențe în conservarea Na* (se pierde mult Na).

RINICHIUL SPONGIOS

Rinichiul spongios sau rinichiul medulospongios este o boală *foarte rară* cu *incidența* de 1/20 000.

Anatomopatologic se caracterizează prin mici dilatații ale canalelor colectoare și alterări ale papilei renale.

Clinic bolnavii *prezintă hematurii, infecții urinare recurente* și *litiază renală*.

Urografic arată *rinichi de volum normal*, dar cu *dilatații, ectazii ale zonei medulare*. Prezența calculilor sau calcifieri ale zonelor ectaziate sînt descoperiri obișnuite a unei grafii reno-vezicale pe gol (fig. 28).

Funcțional rinichii prezintă defecte în acidifierea urinei, cu *excreție de potasiu* și *incapacitatea de concentrare a urinei*.

Boala se poate asocia cu hiperparatiroidismul care explică prezența calculilor. Nu trebuie uitat că 20% din bolnavii cu nefrolitiază prezintă ectazii medulare.

Scanned with OKEN Scanner

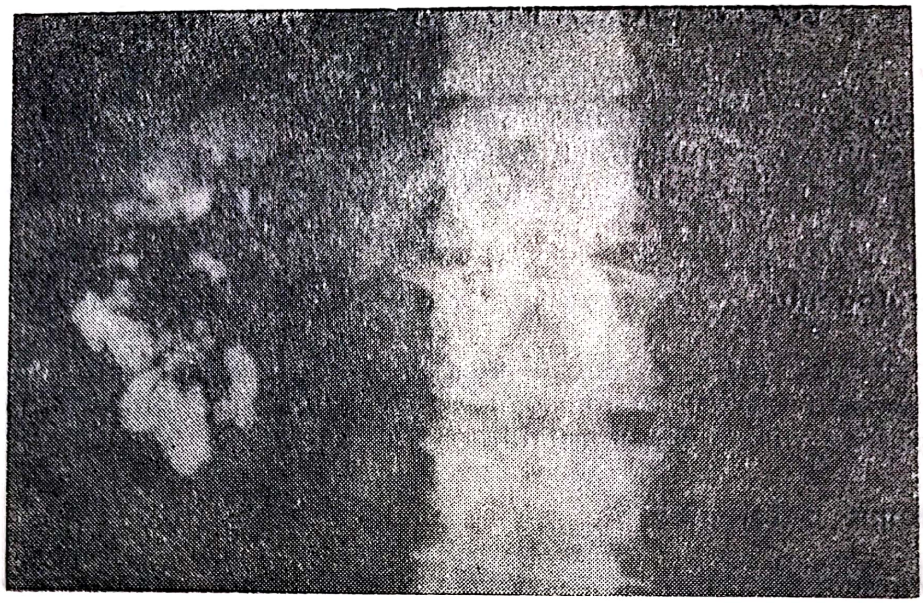


Fig. 28. Calcificări renale în rinichiul medulospongios (după Williams G.)

Tratamentul implică *supravegherea infecțiilor urinare, tratamentul litiazei* și *măsuri dietetice pentru prevenirea IRC*, cît și *tratamentul conservator* al IRC.

Rezultatele tratamentului conservator sînt modeste, asigurînd o supraviețuire de cîțiva ani. Se apreciază pe informații clinice și paraclinice urmărind echilibrul azotat, hidroelectrolitic și acidobazic.

Scanned with OKEN Scanner

NEFROPATIA ENDEMICĂ BALCANICĂ (NEB)

Definiție

NEB este o *boală renală cronică cu caracter familial*, cu *evoluție lent progresivă către insuficiență renală cronică* (IRC).

Epidemiologie

Boala a fost semnalată în 1941 în fosta Iugoslavie și descrisă în 1956, ca o boală cronică renală de etiologie necunoscută. NEB se întîlnește în mai multe localități rurale, din Bulgaria, Iugoslavia și România, situate de-a lungul unor rîuri care se varsă în Dunăre. Pînă în prezent cele mai mari focare au fost descoperite în Iugoslavia, totalizînd 15 000 de bolnavi. În Bulgaria s-au descris 32 sate cu focare endemice. *În România* satele cu focare de NEB se află în *județul Mehedinți* în comunele Șimian, Erghevița, Poroina, Bistrița, Livezile, Valea Izvorului, Izvorul Aneștilor, Corcova, Fîntîna Domnească, precum și în Severinești, Cerneț, Dedovița Veche, Ghelmegioaia, Jirov, Stîngăceaua, Tîmna, Brezniția, Motru, Deleni, Ruptura, Buicești, Tîntăreni, Văgiulești, Vînju Mare, Batoși, Broscari, Prunișor, Căzănești, Strehaia. În *județul Caraș-Severin* au fost descrise cazuri în Secășeni, Jitin, Ticvaniul-Mare și Giurgiova.

Prevalența maladiei variază în țara noastră după I. Bruckner între 1 și 4%. *Cercetările epidemiologice, genetice, morfologice* și *imunologice* făcute în ultimii ani au stabilit cîteva caractere care individualizează NEB față de alte nefropatii :

— boala se întîlnește între 20 și 60 ani, cu incidență maximă între 40—50 ani, fiind de 2 ori mai frecventă la bărbați decît la femei ;

— boala are un *caracter familial*, se transmite *autosomal dominant* de gene cu mare penetranță și expresie fenotipică ;

— în *focarele endemice boala se întîlnește în familii cu tare genetice.*

Anatomie patologică

În stadiile precoce ale bolii, cu *metoda imunofluorescenței*, pe țesut renal prelevat prin biopsie s-au constatat *depozite de IgA, IgG și C 3 în mezangiu, în MB a capilarelor glomerulare* și *a capsulei Bowmann*. De asemenea, infiltratul limfoplasmocitar este o dovadă a ipotezei autoimune pe un teren deficitar genetic.

În *stadiile înaintate ale bolii* se constată că *rinichii sînt mult reduși de volum*, avînd o greutate medie de 40 g. *Capsula renală este îngroșată, aderentă de corticală, tubii renali sînt fie atrofiați, fie dilatați.* În spațiile interstițiale predomină *fibroza* iar *glomerulii sînt atrofiați* și distruși trep-

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 29. Aspectul macroscopic al rinichiului în nefropatia endemică balcanică

tat prin țesut fibros. Și la noi V. Babeș a descris cazuri de suferință renală cronică provenite din focarele endemice ale Olteniei și etichetate anatomopatologic hipoplazii renale datorită rinichilor mici și sclerоși (fig. 29).

Tablou clinic

Boala are o *evoluție lentă, progresivă* și *tolerată* de bolnavi timp de 4—5 decenii. Majoritatea se prezintă la medic cu semnele unei *anemii* însoțită de *astenie fizică* marcată și tulburări *dispeptice gastroduodenale.* Bolnavii au grețuri și vărsături care îi deshidratează și deschid scena clinică a IRC.

La *examenul fizic* se constă o *paliditate cu tentă galbenă vizibilă la față, palme și plante,* asemănătoare carotenodermiei. *Tensiunea arterială* este normală. *Hipertensiunea* arterială secundară se întîlnește la un sfert din bolnavii aflați în stadiul *IRC manifestă* și se datorește *hipervolemiei* și *secreției de peptide vasoactive.*

Examene de laborator

În stadiul de IRC retenția azotată este principalul argument biologic la care antecedentele familiale, zona endemică, anemia și examenul de urină confirmă diagnosticul.

Hemograma arată o *anemie moderată sau severă.* VSH *este crescută* și în raport cu gradul insuficienței renale, *trombocitele* și *leucocitele au valori variabile — normale sau scăzute.*

Urina are o densitate scăzută sub 1 010 iar proteinuria variază între 0,5—1 g‰.

Sedimentul urinar este *sărac* și arată o *microhematurie cu valori de 3—5 000 de hematii pe minut.* O hematurie pronunțată indică prezența unei tumori maligne care apare pe fondul NEB.

Leucocituria și bacteriuria apar *cînd boala se complică cu o infecție urinară.* După autorii bulgari și iugoslavi valoarea hidroxiprolinei este în concordanță cu gradul fibrozei renale și IRC. Bruckner a pus în evidență în culturile de limfocite provenite de la bolnavi alterări cromozomiale. Pe plan imunologic la noi nu s-au studiat antigenele HLA, dar în viitor trebuie cercetat și fenotipul limfocitar.

Ecografia descoperă *rinichii mult micșorați de volum,* cu un *contur boselat, corticală subțiată, hiperecogenă* iar *medulara neomogenă.*

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Acestei probleme i-au fost dedicate peste 10 monografii și 1 500 articole științifice, pînă în prezent. În perioada 1953—1970, perioada marxist-comunistă, în care se contesta rolul genelor în patogenia bolilor umane, în geneza NEB au fost implicați ca factori de risc, atît de autori bulgari, iugoslavi cît și români, rolul unor toxice prezente în apă și sol, precum plumb, cadmiu, siliciu și uraniu.

Boala se întîlnește numai în mediul rural într-o serie de sate situate de-a lungul unor pîraie care se varsă în Dunăre, în anumite focare endemice din : Bulgaria, România și fostă Iugoslavie. Astăzi majoritatea autorilor din aceste țări subliniază faptul că boala are un caracter strict familial și se transmite autozomal dominant. Această ipoteză are ca explicație mutații în genele care controlează reacțiile imune de tip hiperergic, autoagresiv care justifică leziunile renale. Toți cercetătorii opinează că factorii toxici menționați nu pot acționa asupra rinichiului dacă nu sînt îndeplinite condițiile genetice familiale.

Diagnostic pozitiv

Boala poate fi bănuită dacă într-un *focar endemic* un bolnav prezintă *albuminurie, microhematurie* și *antecedente familiale.*

Diagnostic diferențial

Lipsa edemelor, a hipertensiunii arteriale în faza precoce a bolii exclude glomerulonefrita. Bacteriuria și leucocituria reprezintă o suprainfecție și ridică problema diferențierii, mai ales la femeie, de o pielonefrită.

Evoluție, complicații și prognostic

Boala evoluează timp îndelungat sub masca unei IRC latente și ulterior manifeste. Se *complică cu cancere renale* sau *de căi urinare*. Boala *apare în copilărie*, întrucît apare și la persoane care au părăsit zona din fragedă copilărie. Acest fapt este un argument în favoarea ipotezei genetice. Se poate ca boala să aibă și un caracter autoimun fiind consecința unei reacții hiperergice a limfocitelor față de antigene virale sau bacteriene. În acest sens caracterul familial, genetic al bolii ar pleda pentru deficiențe în mecanismele de apărare umorală și celulară.

Prezența depozitelor de IgA, IgG și C_3 în glomeruli, în fazele precoce ale bolii, pledează tot în acest sens.

Tratament

Întrucît boala se manifestă tardiv, beneficiază de un tratament conservator și radical caracteristic IRC manifeste.

Regimul igieno-dietetic cu *grijă la aportul de apă, sare, proteine* și *potasiu* este esențial. Se știe că lipsa sării în NEB reduce volumul lichidului extracelular și filtrarea glomerulară agravînd retenția azotată.

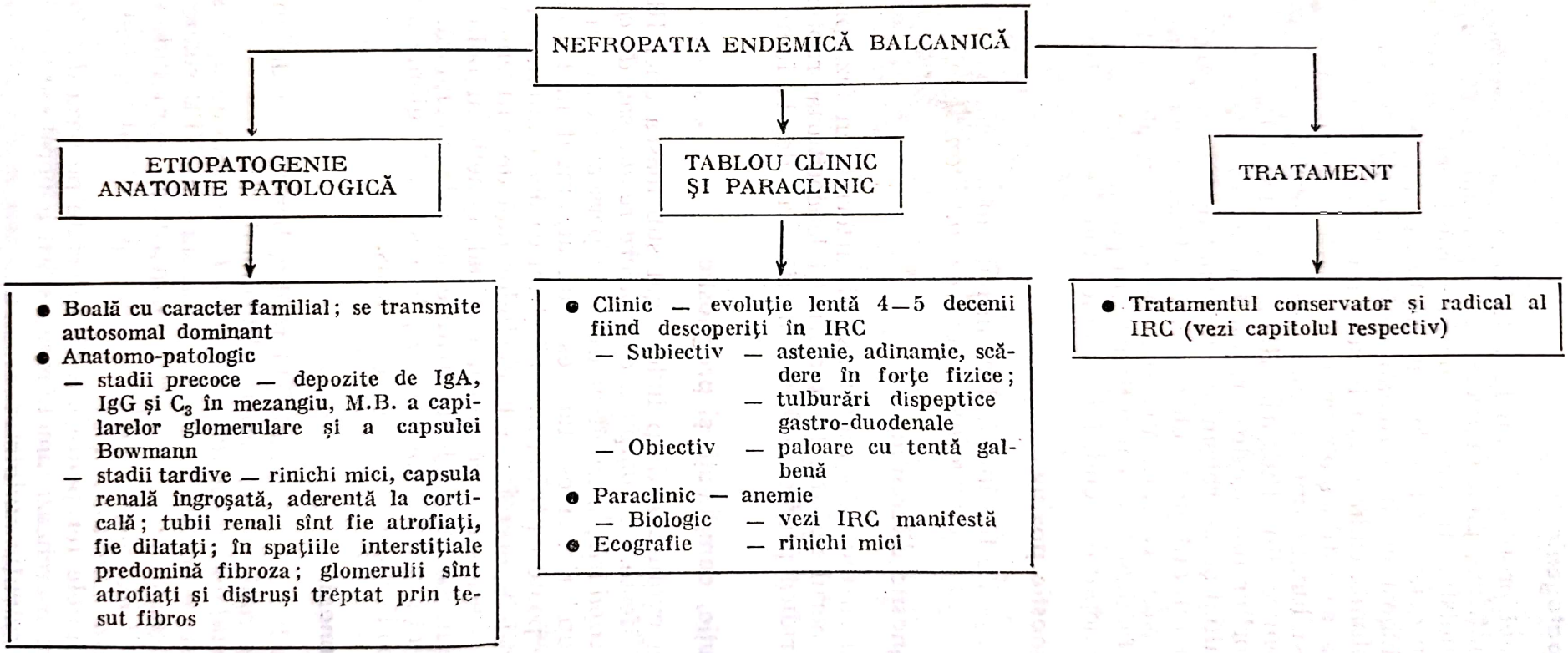
Autorii iugoslavi și bulgari arată că bolnavii suportă bine *dializa iterativă* și *transplantul renal.*

Rezultatele terapeutice. Sînt apreciate pe baza *datelor clinice și biologice* care marchează ameliorarea stării generale și a consecințelor provocate de retenția azotată.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 20

Nefropatia endemică balcanică : etiopatogenie, clinică, tratament



Scanned with OKEN Scanner

CLINICA BOLILOR HEMATOLOGICE

BOLNAVUL ANEMIC

GENERALITĂȚI

Bolnavul anemic se prezintă la medic în cabinet, la policlinică sau spital în trei circumstanțe :

1. Cu semnele unei *anemii acute,* provocate de o *hemoragie internă* HDS (hemoragie digestivă superioară), HDI (hemoragie digestivă inferioară), HIP (hemoragie intraperitoneală) de o *hemoragie externă* (post-traumatism cu rupturi ale vaselor membrelor) sau de o *hemoliză acută,* situații în care avem de-a face cu o urgență medico-chirurgicală. Fiziopatologic, aceste anemii sînt cauzate de o pierdere extravasculară de hematii sau de o distrugere acută de hematii în urma unei crize hemolitice.

2. Cu semnele unei *anemii cronice generate de o carență de fier, carență de factori de maturație* (vitamina B_{12} și acid folic) sau de o *insuficiență a măduvei hematogene* care are mai multe cauze. Fiziopatologic, aceste anemii sînt *expresia unei producții scăzute de hematii, eritropoieza medulară fiind ineficace* în cazul carențelor de fier și a factorilor de maturație cînd măduva este hiperplazică și regenerativă.

3. În cazul insuficienței medulare cînd măduva hematogenă este hipoplazică, aplazică sau displazică, hipo- sau aregenerativă, atît eritropoieza, mielopoieza cît și trombopoieza sînt deficitare.

Clasificarea anemiilor. La ora actuală există multe clasificări, din care unele foarte complicate, neputînd fi ușor memorate. Din cele prezentate deosebim, avînd în vedere criteriul fiziopatologic care este logic, simplu și util diagnosticului medical, următoarele grupe și tipuri clinice de anemii :

1. *Anemii prin creșterea pierderilor* și din acest grup fac parte :

a. *anemii posthemoragice acute și cronice ;*

b. *anemii hemolitice acute și cronice corpusculare și extracorpusculare.*

2. *Anemii prin producție scăzută de hematii* din care desprindem :

a. *anemii carențiale :* anemia feriprivă și anemiile megaloblastice Biermer și parabiermer ;

b. *anemii prin insuficiența măduvei hematogene : anemia aplastică, anemia acrestică mieloftizică și displazică.* Măduva are o capacitate redusă de regenerare, majoritatea anemiilor fiind hiporegenerative.

Noțiuni de fiziopatologie

Hematiile sînt produse de măduva hematogenă din oasele late (stern, coaste, oasele cutiei craniene, vertebre, oasele carpiene, tarsiene). Acest țesut activ cîntărește 1 500—1 600 g. Pentru a produce aceste celule care

Scanned with OKEN Scanner

transportă oxigenul și bioxidul de carbon și contribuie la menținerea echilibrului acido-bazic, măduva are nevoie atît de *materii prime (fier, proteine, factori de maturație)* cît și de o serie de *factori stimulatori.* Aceștia sînt *cortizolul, estrogenii, testosteronul, tiroxina, eritropoietina* și *vitamina* B_6.

Producția zilnică este de 25×10^{10} hematii (aproape 3 milioane pe secundă) iar *distrugerea fiziologică zilnică* de 50 ml sînge (o cantitate de hematii cuprinsă în 3 linguri de sînge), o cantitate egală cu cea distrusă. Între producția și distrugerea zilnică este un echilibru, măduva avînd o mare posibilitate de compensare, o mare rezervă funcțională, putînd să-și mărească de 7 ori producția zilnică. Condițiile unei producții normale sînt necesarul de materii prime, factori stimulatori și o măduvă cu potențial regenerativ. După 120 zile hematiile îmbătrînesc deoarece pierd echipamentul enzimatic necesar glicolizei anaerobe fiind celule anucleate. Din glicoliză rezultă *2, 3 diglicerofosfatul* (2, 3 D.G.F.) care reglează gradul de afinitate a Hb față de ovigen și capacitatea sa de a elibera oxigen țesuturilor. În anemii, datorită hipoxiei, crește sinteza de 2, 3 D.G.F. Este un mecanism compensator prin care hematiile fixează și cedează mai mult oxigen țesuturilor, care în anemii, sînt avide în oxigen.

Cantitatea totală **de fier** a organismului este de 4—5 g fier și repartizat astfel :

— *Fier heminic* 3,5 g, din care *2,5 g în hemoglobină (Hb), 0,5 g în mioglobină* și în enzimele heminice (citocromi, oxidaze, catalaze și peroxidaze) ;

— *Fier neheminic,* din care 1,5 g fier de rezervă depozitat în ficat și în măduva hematogenă sub formă de feritină sau de hemosiderină și cam 3 mg fierul de transport sub formă de *siderofilină* sau *transferină.*

Nevoile zilnice de fier sînt de 1—2 mg/zi. Cu alimentele se importă 10—15 mg din care *se absorb numai 1—2 mg/zi,* care reprezintă pierderile normale de fier de 1,5—2 mg prin urină, bilă, scaun, celule descuamate, tăierea unghiilor și părului.

Vitamina B^{12}. Rezervele hepatice în acest factor de maturație sînt de *3—5 mg,* suficiente în lipsa unui aport alimentar pentru *3—5 ani de zile.* Este prezentă numai în ficat, rinichi și mușchi, alimente de origine animală. Erbivorele sintetizează vitamina B 12 în tubul digestiv, de unde este absorbită și depozitată în mușchi, ficat, rinichi. Aportul zilnic este de 1—5 micrograme și în stomac se unește cu *factorul intrinsec,* o glicoproteină secretată de celulele parietale. Formează un complex — vitamina B 12 + glicoproteină — care la nivelul ileonului terminal se fixează pe *receptori ideali* specializați în absorbție, unde vitamina B 12 se cuplează cu *transcobalamina II* (proteină transportoare sintetizată de granulocite) și transportată la măduva hematogenă unde este captată de eritroblaști, jucînd rol de factor de maturație. Vitamina B 12 a fost sintetizată în 1948 sub formă de ciancobalamină.

Acidul folic este tot un alt factor de maturație, care împreună cu vitamina B 12, are rol tot în sinteza *acizilor nucleici ADN și ARN.* Acidul folic a fost descoperit în 1941 în frunzele de spanac. Se găsește în ficat, vegetale verzi și drojdie de bere. *Rezervele hepatice* sînt de *5—10 mg* necesare *pentru 3 luni.* Aportul zilnic este de 500—1 000 micrograme din care se absoarbe numai a zecea parte. În lipsa lor vor suferi toate țesuturile cu *rată înaltă de regenerare* cum sînt : *măduva hematogenă* (re-

Scanned with OKEN Scanner

generare zilnică), *epiteliul tubului digestiv* (cu regenerare la 2—3 zile) și sinteza de *mielină* (care se reface la 72 ore). Sinteza de mielină suferă numai în lipsa vitaminei B_{12}.

Hormonii sexuali și *tiroxina* stimulează sinteza de proteine necesare C.F.U.S. (clone formatoare de unități eritropoietice) sinteza de globină, sinteza de eritropoietină și activitatea ALA sintetazei și prezența vitaminei B_6.

Definiția anemiilor

Anemiile sînt boli hematologice caracterizate prin *scăderea cantității de Hbg, a hematocritului* (Ht) și *a numărului de hematii* sub limitele admise pentru vîrstă, sex și zona ecologică. Pentru zona noastră, considerăm anemic, un subiect cu următoarele valori :

Sex	Hbg	Ht	Nr. hematii/mmc
Feminin	<13 g	<36%	<4 milioane
Masculin	<14 g	<40%	<4,5 milioane

Diagnosticul clinic, etiologic și hematologic al unei anemii se sprijină pe un grup de informații oferite de *anamneză, examenul fizic* și *hematologic.*

INFORMAȚII CLINICE SUBIECTIVE ȘI OBIECTIVE

Indiferent de etiologie, un anemic prezintă o serie de *semne* și *simptome comune și particulare* care permit un *diagnostic orientativ, probabil* sau *cert de anemie carențială, hemolitică, aplastică, displazică sau refractară.*

Manifestările comune

Sînt *exterioare* (descoperite de inspecție), *cardiorespiratorii, nervoase și digestive,* relevate de anamneză, examen obiectiv sau paraclinic.

Simptome și semne exterioare. Inspecția apreciază culoarea tegumentelor și mucoaselor, precum și aspectul stării generale.

Simptome cutaneo-mucoase. Anemicii au tegumente palide, aspect vizibil net la față, palme, patul unghial, mucoasa bucală și conjunctivală. *Subicterul scleral* este un simptom particular al anemiilor *hemolitice* și uneori în cele *megaloblastice.*

Starea generală. În *anemiile carențiale* bolnavii au o stare generală mulțumitoare, sînt palizi, buhăiți la față. *Starea generală este alterată,* bolnavii fiind febrili și au un deficit ponderal în *anemiile hemolitice,* în *anemiile mieloftizice* din *leucemii, limfoame maligne,* în *mielom multiplu* și *anemiile sideroacrestice.*

Scanned with OKEN Scanner

Într-o anemie *acută posthemoragică* bolnavul este palid, astenic, are hipotensiune arterială sau colaps, semnele şocului hipovolemic fiind prezente.

Simptomele cardiorespiratorii. Apar mai ales la efort şi se traduc prin polipnee, palpitaţii şi stenocardie. *Knipping* a stabilit o corelaţie fiziopatologică între cantitatea de Hbg, ventilaţia pulmonară (V.P.) şi debitul cardiac (D.C.) (vezi tabelul nr. 1 — pag. 47, volumul I). Dacă scade Hbg, va creşte V.P. şi D.C. La *examenul fizic* al cordului vom constata din acest motiv *tahicardie, sufluri sistolice apicale* sau *plurifocale* şi un *puls săltăreţ*. Sînt semnele *sindromului adaptativ hiperkinetic* întîlnit după cum se ştie şi în alte împrejurări. Clasicii au menţionat plastic că un anemic *mimează central insuficienţa mitrală iar la periferie insuficienţa aortică*. Numai în *anemiile severe* cu Hbg sub 6 g apar, datorită hipoxiei şi *edeme perimaleolare*. În trecut, în anemia Biermer (pînă la apariţia vitaminei B 12) clinicienii au constatat şi semne de ICG, traduse prin *jugulare turgescente, hepatomegalie şi edeme la membrele inferioare*. Ecg evidenţiază tahicardie cu tulburări ale fazei de repolarizare. Cauza insuficienţei cardiace era reprezentată de miocardiopatia secundară hipoxiei îndelungate.

Simptomele nervoase. În anemiile cu Hbg în jur de 10 g, bolnavii prezintă *cefalee, fosfene, acufene, senzaţie de leşin şi chiar lipotimii* în ortostatism prelungit sau la ridicarea bruscă în picioare. Cauza rezidă în faptul că neuronii şi nevrogliile sînt foarte sensibili (e) la lipsa de oxigen. Irigaţia deficitară, a fasciculului ascendent al substanţei reticulate şi a scoarţei cerebrale explică aceste semne şi simptome de ordin nervos.

Simptome digestive. Fenomenele dispeptice banale *gastroduodenale* pot domina scena clinică. Bolnavii au balonare, inapetenţă, greaţă, disfagie şi ragade la comisura bucală. Explicaţia acestor simptome este *lipsa de fier necesar enzimelor heminice* cu rol în funcţia epiteliului digestiv, cu rată înaltă de regenerare la 3—4 zile.

Manifestările particulare

Sînt importante de cunoscut sub acest aspect, deoarece permit orientarea şi precizarea anumitor anemii chiar în etapa clinică a diagnosticului. Astfel pot fi recunoscute *anemiile hemolitice, anemiile megaloblastice, anemiile aplastice, displazice* sau secundare unui *proces mieloftizic malign*. Manifestările particulare sînt reprezentate de simptomele exterioare, semnele hemolizei sau de simptomele digestive şi nervoase caracteristice anemiei Biermer.

A. **Simptome exterioare** sînt cutaneo-mucoase şi cele privind dezvoltarea psihosomatică şi sexuală. Alături de *aspectul palid, buhăit şi împăstat al feţei* constatăm *subicter* sau *icterul* secundar hemolizei.

Infantilismul somatic, psihic şi sexual este caracteristic anemiilor hemolitice corpusculare. În zona noastră este întîlnit în talasemie iar în zona mediteraneeană, în Africa şi Extremul Orient, este generat de siklemie, talasemie sau hemoglobinoze majore. Copiii şi adolescenţii au *trunchiul scurt, abdomenul balonat* din cauza *splenomegaliei*, iar *membrele sînt lungi şi subţiri*. *Capul are formă ţuguiată* „în turn“ sau „natiform“ cu *fruntea lată, bombată, olimpiană* (dar minte puţină). Au *facies mongoloid* cu ochii oblici, pomeţi proeminenţi şi nasul turtit. *Sînt retar-*

Scanned with OKEN Scanner

dați psihic, avînd o capacitate mentală modestă. Sînt *infantili sexual*, prezentînd o dezvoltare insuficientă a organelor sexuale externe iar fetițele au uter infantil.

B. **Simptome provocate de hemoliză.** Din cauza hemolizei acute bolnavii prezintă *colici abdominale sau renale*, iar în *hemoliza cronică, crize vasooclu*zive, *crize de megaloblastoză și aplazie medulară.*

a. **Crizele de hemoliză acută.** Bolnavii prezintă *brusc colici renale, biliare și intestinale*, însoțite *de febră, icter* și alte manifestări generale. În *colica renală durerile lombare* sînt urmate de *hemoglobinurie*, urini de culoarea băuturii răcoritoare *„pepsi-cola"*. Dacă hemoliza are loc în *ficat sau vasele mezenterice*, apare tabloul *colicii biliare sau colicii intestinale*. Cînd *hemoliza are loc în splină*, bolnavul are *dureri vii* în hipocondrul stîng, splina crește în volum și este sensibilă iar după criză scade în volum, realizînd ceea ce numim *„splina în armonică"*.

b. **Crizele vasooclu**zive, determinate de *formarea unor microtromboze* în arteriole și capilare, au drept consecință *infarctele* unor *organe viscerale*. Crizele vasooclu*zive* sînt manifestări *acute, recurente*, favorizate *de hipoxie, dehidratare* și de *acidoza locală* din vasele *medulare ale rinichilor*. Simptomele diferă în funcție de organul afectat. Se întîlnesc mai *ales în siklemie* dar pot să apară și *în talasemie, ovalocitoză, sferocitoză* și *hemoglobinoze.*

Infarctul renal are loc mai ales în zona medulară și papilară fiind favorizat de mediul hiperton și acidoza acestei zone renale. Provoacă *dureri lombare, febră, hematurie macro- și microscopică*. Prin repetare, duc la insuficiență renală cronică provocată de multiple leziuni cicatriceale care distrug glomerulii și tubii renali.

Infarctul splenic determină *dureri* în hipocondrul stîng, *febră* și o *sensibilitate exagerată a splinei*. Prin repetare infarctele determină splenomegalie însoțită de *hipersplenism* hematologic.

Infarctul pulmonar acut se manifestă cu semnele unui *exsudat pleural* precedat de *junghi și febră*. Prin microtromboze repetate ale capilarelor pulmonare determină H.T.P., H.V.D. (hipertensiune pulmonară și hipertrofie de ventricul drept) cu apariția semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă (cordul pulmonar cronic întîlnit la bolnavii cu siklemie, talasemie și hemoglobinoze majore).

Microinfarctul cardiac prin trombozarea *coroanelor distale* se manifestă prin dureri anginoide însoțite de tabloul ecg. al infarctului de miocard apărut la copii sau adolescenți cu sicklemie, talasemie sau alte hemoglobinoze majore.

Infarctele cerebrale induc leziuni focale cu manifestări de tip afazie, disartrie, monopareză sau hemiplegii. Sînt invalidate și întîlnite în anemiile menționate mai sus.

Infarctele mezenterice determină *crampe intestinale, crize subocluzive cu diaree sangvinolentă și abdomen acut chirurgical.*

Microtrombozele în vasele sinoviale și din epifizele oaselor de la mîini provoacă o criză articulară acută care mimează RAA. În caz de crize recurente determină *deformații articulare asemănătoare* cu cele din PR (poliartrita reumatoidă).

Ulcerele trofice gambiere sînt consecința obstruării arteriolelor din vasele dermului de la nivelul gambelor.

c. **Crizele de megaloblastoză și aplazie medulară.** În *crizele hemolitice repetate* se consumă *rezervele hepatice de acid folic* și *vitamina*

Scanned with OKEN Scanner

B 12 și pot să apară semnele *hematologice, neurologice* ale *megaloblastozei.* Uneori pot să apară și crize de hipoplazie medulară traduse prin pancitopenie.

D. **Simptomele particulare de ordin digestiv, nervos** și **hematologic** sînt caracteristice *anemiei Biermer.*

Simptomele digestive întîlnite în carența de vitamina B 12 sînt *glosita Hunter, gastrita anacidă histamino-refractară* și cîteodată *episoade diareice febrile.* În *glosita Hunter* limba este depapilată, roșie și subiectiv bolnavii prezintă dureri, înțepături și arsuri vii în limbă, provocate de mîncăruri slab condimentate (limbă-Hunter sau limbă de soacră). Deoarece anemia apare de obicei după 45 ani, la vîrsta cînd femeia este soacră s-a numit plastic și *„limbă de soacră"*, ținînd cont la figurat și de relațiile dintre soacră și noră sau soacră și ginere.

Gastrita anacidă histamino-refractară este cauza acestei anemii care determină *lipsa factorului intrinsec.* Mucoasa gastrică este *atrofiată, palidă* și prin ea transpar la gastroscopie vasele din submucoasă. *Aciditatea bazală* și după *stimulare cu histamină este absentă.*

Subicterul sau icterul scleral se datorește hemolizei intramedulare a megaloblaștilor și a megalocitelor tinere. BI (bilirubina indirectă, neconjugată) este crescută.

Simptomele nervoase. În lipsa vitaminei B_{12} scade sinteza de mielină și are loc un proces de *demielinizare* a fibrelor lungi. Goll-Burdach și uneori a fasciculelor laterale extrapiramidale.

Mieloza funiculară (sindromul de fibre lungi) se manifestă prin tulburări de *sensibilitate propioceptivă* și *tulburări* de mers. Bolnavii acuză *furnicături, înțepături, arsuri în membrele inferioare. Nu percep vibrațiile diapazonului și nu-și dau seama de poziția degetelor în spațiu. Au mers talonat, pseudotabetic și prezența semnului Romberg.* Dacă sînt prinse și *cordoanele laterale,* bolnavii au *tremurături fine ale membrelor, reflexe osteotendinoase* vii și *prezența semnului Babinski.* Dacă nu se aplică un tratament precoce cu vitamina B 12 tulburările nervoase evoluează progresiv și transformă bolnavul într-un *invalid paraplegic.* În carența *de acid folic sînt absente* simptomele nervoase și gastrita anacidă histamino-refractară, semn distinctiv și important, față de anemia prin carența de B 12 și factor intrinsec.

Simptomele hematologice. Examenul *sîngelui periferic* și *biopsia medulară* descoperă *macrocitoza* și *megalocitoza periferică* și prezența *megaloblaștilor în măduvă.*

Anemia macrocitară se întîlnește în carența de *factori de maturație* dar și în *anemiile hemolitice corpusculare* și în *sindroamele mielodisplazice. Anemia hipocromă microcitară* se întîlnește în anemia prin *carența de fier. Anemia normocromă normocitară* este caracteristică *anemiilor hemolitice și anemiilor aplastice. În anemia aplastică cu pancitopenie,* bolnavii fac pusee febrile și prezintă simptome hemoragipare, din cauza leucopeniei și trombopeniei.

În *anemia mieloftizică* din leucemii și limfoame maligne se constată *poliadenopatie, febră, splenomegalie și stare generală alterată.* Hemograma arată prezența *blaștilor* în sîngele periferic în *cazul leucemiilor* iar în *limfoamele maligne, biopsia medulară* și *ganglionară* își spune cuvîntul punînd în evidență cele 4 tipuri histologice. *Anemiile displazice* au *potențial malign* și evoluează către leucemii acute mielocitare. *Anemia*

Scanned with OKEN Scanner

sideroacrestică rezistentă la tratament cu B 6, Prednison și microtransfuzii de masă eritrocitară are de asemenea evoluție fatală.

În anemiile *hemolitice autoimune* testul Coombs iar în *cele corpusculare* și *electroforeză Hb* sînt elemente de certitudine diagnostică.

INFORMAȚII PARACLINICE

În diagnosticul pozitiv al bolilor hematologice s-au făcut mari progrese, dacă ne referim la metodele de identificare a *markerilor de suprafață* a celulelor limfoide și mieloide, la secvența *nucleotidelor în probele de ADN* în cazul anemiilor hemolitice, la *citogenetică* (anomaliile în numărul, morfologia și translocațiile cromozomiale în hemopatiile maligne), la identificarea *genelor oncogene* și la evaluarea cu anticorpi monoclonali a proteinelor serice, urinare, a crioglobulinelor sau la *fenotipul* subpopulațiilor limfocitare.

În explorarea paraclinică a unei boli hematologice apelăm în funcție de datele clinice, mai întîi la *testele curente* și apoi *la cele țintite.*

Dintre *testele curente* care ne dau posibilitatea unei trieri diagnostice, solicităm o *hemogramă completă* (care include frotiul sangvin, numărul de hematii, leucocite și trombocite, formula leucocitară și numărul de reticulocite), la *determinarea hematocritului* (Ht), *sideremiei* și la *dozarea bilirubinei indirecte* (BI).

A. **Frotiul sangvin** este foarte important, deoarece ne oferă informații utile privind *morfologia hematiilor* (forma, culoarea, diametrul, prezența de incluziuni, numărul de reticulocite), informații care ne *sugerează* atît *tipul de anemie* cît și *capacitatea de regenerare a măduvei hematogene.* Coloratia cea mai utilizată este coloratia panoptică May — Grünwald — Giemsa (MGG), care permite analiza cromatică și morfologică a hematiilor.

Pe lama colorată cu MGG eritrocitele normale au o formă de disc, cu un diametru de 7—8 microni și o culoare roșie aprinsă deoarece citoplasma se încarcă cu hemoglobină (Hb) și devine acidofilă.

a. *Anomaliile morfologice* descoperite pe această lamă colorată se referă la forma și volumul hematiilor.

— *Microcitele* au un diametru mai mic sau egal cu 6 microni, iar *macrocitele* (megalocitele) un diametru mai mare sau egal cu 9 microni. *Microcitoza* este caracteristică anemiilor feriprive în vreme ce *macrocitoza* trădează anemiile megaloblastice și mai rar unele anemii hemolitice.

— *Sferocitoza* caracterizează hematiile mici, sferice, iar *ovalocitoza* hematiile de formă ovală cu diametrul longitudinal mai mare decît cel transversal. Cînd numărul acestor celule depășește 15% sugerează o sferocitoză sau ovalocitoză, anemii hemolitice congenitale cu defect în structura membranei.

— *Hematiile* în formă de „pălărie mexicană", de semn de „tras la țintă" sugerează o talasemie.

— *Drepanocitele* sau hematiile în formă de „seceră", de „semilună", pledează pentru o siclemie.

— *Schizocitele* sau fragmentele eritrocitare sugerează o anemie hemolitică microangiopatică.

Scanned with OKEN Scanner

— *Hematiile* dispuse în formă de „*fișicuri*" indică o *hipergamaglobulinemie* policlonală ca în infecțiile cronice sau monoclonală ca în mielomul multiplu.

— *Anizocitoza, anizocromia și poikilocitoza* definesc anomaliile de formă, diametru și culoare și reprezintă un semn de anemie cu măduvă regenerativă dar eritropoieză ineficace. Acest aspect este întîlnit în multe anemii.

b. *Policromatofilia.* În hematiile tinere, *numite reticulocite,* timp de 2—3 zile, mai persistă resturile ribonucleare care dau prin coloratia clasică cu MGG o nuanță violetă numită *policromatofilie.* Aceste granulații ribonucleare sînt bine evidențiate cu *albastru de metil, albastru crezil briliant* si *verde Janus.* Apar sub forma unor *filamente, granule sau benzi de culoare albastru pal.* Cu cît hematia este mai tînără, reticulul este mai aparent și mai compact. Reticulocitele mai „bătrîne" conțin numai cîteva granulații sau filamente. În mod normal, numărul reticulocitelor este de 0,5—2% sau 5—20‰.

Reticulocitele cresc și depășesc 15% în anemia acută posthemoragică, în anemiile hemolitice și după tratamentul cu fier al anemiilor feriprive, după tratamentul cu vit. B 12 sau acid folic al anemiilor megaloblastice. În aceste ultime situații creșterea reticulocitelor poartă si numele de *criză reticulocitară.* În anemiile hemolitice reticulocitele depășesc 25—30‰.

c. *Incluziunile eritrocitare* sînt resturi nucleare, ribonuclare, de membrană sau fier, puse în evidență prin coloratia MGG.

Punctațiile bazofile reprezintă agregate de ribozomi care se colorează albastru, situate în centru sau la periferia celulei. Se întîlnesc în anemiile regenerative și intoxicația cu plumb.

— *Corpusculii Jolly* sînt resturi nucleare care apar sub forma a 3—4 incluziuni sferice, de culoare albastră-purpurie, în crizele hemolitice, anemiile megaloblastice și în leucemiile acute.

— *Inelele Cabot* sînt tot resturi nucleare, care apar ca filamente de culoare roșie, purpurică, descriind cifra 8. Au aceeași semnificație ca și corpusculii Jolly.

— *Corpusculii Heinz* sînt granule de formă rotundă sau poliedrică determinați de precipitarea hemoglobinei. Se întîlnesc în *anemiile hemolitice* provocate prin *deficit enzimatic* (Planșa I, fig. 1).

— *Granulele de hemosiderină* din eritrocite (siderocite) sau din eritroblaști medulari (sideroblaști) sînt puse în evidență cu albastru de Prusia și fac dovada unei eritropoieze deficitare. Se întîlnesc în anemiile sideroacrestice. Apar sub formă de granulații sau inele dispuse în jurul nucleului. Sînt codificați de hematologii francezi în sideroblaști de gradul I, II, de gradul III cînd îmbracă forma de inel perinuclear.

B. **Numărul de hematii, valoarea Hb și Ht.** Numărătoarea de hematii se practică astăzi cu ajutorul contoarelor electronice de tip Coulter. *Valorile normale* sînt la adult de 4,5—5 milioane la bărbat și 4 milioane la femeie.

Valorile Hb (hemoglobinei) sînt de 14,5—15 g% la bărbat și de 13—14 g% la femeie.

Ht se determină azi prin micrometode și reprezintă volumul celular în procente, fiind de 40—50% la bărbat (media 46%) și 36—48% la

femeie (media 42%). De notat că în prima fază a hemoragiei acute poate fi normal (hemoconcentrație) și în a doua fază scăzut (hemodiluție).

Indicii eritrocitari. Cunoscînd numărul de hematii, Ht și Hbg se pot calcula *următorii indici :*

— *Volumul eritrocitar mediu* (V.E.M.) este de 90±5 microni cubi.

$$\text{V.E.M.} = \frac{\text{Ht (în ml/litru)}}{\text{Nr. hematii (milioane/mmc)}} = 90 \text{ microni cubi}$$

— *Indicele de volum* (I.V.) și *valoarea globulară* (V.G.) sînt egale și vorbim în raport de valoarea normală, scăderea sau creșterea lor, de *anemii normocitare și normocrome, microcitare* și *hipocrome* sau de anemii *macrocitare și hipercrome.*

$$\text{V.G.} = \frac{\text{Hbg în gr/100 ml}}{3 \times \text{Nr. hematii}} = 1$$

— *Hbg eritrocitară medie* (H.E.M.) are valori de 27—32 gama/hematie. HEM scade în anemia feriprivă, în aplazia medulară, anemiile hemolitice și megaloblastice.

$$\text{H.E.M.} = \frac{\text{Hbg în gr la 100 ml}}{\text{Nr. hematii în milioane}} = 28 \ \mu\text{gr/hematii}$$

— *Concentrația* sau *S.E.M. (saturația medie în Hb)* este raportul dintre Hb% și Ht avînd o valoare normală de 34%. *SEM scade în anemia feriprivă, aplastică, hemolitică și este normal în anemiile megaloblastice.*

C. **Sideremia.** Valoarea fierului seric, după metoda clasică este de 80—120 gama, cu o medie de 100 gama. Mai nou se apreciază în micrograme la %. Valorile normale la bărbați sînt de 50—150 micrograme %, iar la femei de 40—140 micrograme %. Sub limita inferioară de 50 și respectiv 40 micrograme vorbim de *anemie feriprivă.* Creșterea sideremiei peste 140—150 micrograme survine în *anemiile hemolitice,* în *hemocromatoză și anemiile sideroacrestice.*

D. **Bilirubina totală (BT)** crește pe seama *bilirubinei indirecte* (BI) *în anemiile hemolitice* și *megaloblastice.* Valorile BI în anemia Biermer (cu hemoliza intramedulară) depășesc 2,4 mg% iar în *anemiile hemolitice* crește de 8—10 ori. Valorile normale ale BI sînt de 0,8 mg %.

E. **Numărul de leucocite și trombocite.** Leucopenia sub 4 000/mmc și trombopenia sub 150 000 /mmc survin în *anemia Biermer,* în *HPN* și în *aplazia medulară.* De reținut că *anemia acrestică, aplazia (H.P.N.)* (hemoglobinurie paroxistică nocturnă) medulară sînt *stări preneoplazice* care pot degenera în LAM. În *anemia Biermer,* pe frotiu se găsesc *neutrofile hipersegmentate.*

În concluzie, informațiile curente privind Ht, *indicii eritrocitari, microcitoza* și *macrocitoza* orientează către o *anemie feriprivă* sau *megaloblastică. Normocitoza, normocromia* în prezența unei *sideremii* și *BI crescute* sugerează o *anemie hemolitică.* Orientează în acest sens numărul crescut de sferocite sau ovalocite, prezența de drepanocite și incluziuni eritrocitare, hematii în semn de „tras la țintă" sau în „pălărie mexicană".

De notat că *anizocitoza, anizocromia și poikilocitoza* sînt semne de anemie, dar în același timp semne care pot pleda pentru o măduvă *rege-*

nerativă dar cu *eritropoieză ineficace*. Se poate constata în orice fel de anemie.

Analizele ţintite se referă la studiul *rezistenţei globulare, durata de viaţă a hematiilor, electroforeza Hbg, dozarea enzimelor eritrocitare, dozarea vitaminei B 12 şi folaţilor, testelor imunologice* şi nu în ultimul rînd la *biopsia medulară*.

A. *Rezistenţa globulară* studiază prin comportarea la soluţii saline şi testul *autohemolizei, fragilitatea hematiilor sau procesul de hemoliză in vitro*.

a. *Rezistenţa osmotică* se practică prin folosirea unor soluţii de NaCl cu o concentraţie care variază între 0,70% şi 0,20%. În aceste soluţii saline se introduce o picătură din sîngele cercetat. Normal hemoliza începe la soluţiile de 0,52—0,48% şi este completă la concentraţiile de 0,34—0,32%. *La anemiile hemolitice corpusculare*, cîştigate şi congenitale, hemoliza este crescută şi apare la soluţii cu o concentraţie mai mare de 0,54%. În talasemia minoră rezistenţa osmotică poate fi normală sau crescută.

b. *Autohemoliza* (testul Dacie) se determină prin incubarea sîngelui defibrinat, timp de 24 ore, la 37°C, timp în care majoritatea hematiilor sînt lizate. Poate fi corectată prin adaos de ATP şi glucoză, ambele probe fiind caracteristice pentru *sferocitoză* şi *ovalocitoză*.

c. *Testul cu ser acidifiat* şi/sau trombină sau sucroză traduce liza hematiilor în HPN.

B. *Durata de viaţă a hematiilor bolnave* sau ale unui donator sănătos. Hematiile sînt marcate cu ^{51}Cr, apoi reinjectate măsurîndu-se radioactivitatea, adică ritmul de dispariţie al trasorului. Normal, *timpul de înjumătăţire* a radioactivităţii este de 28—30 zile. În anemiile hemolitice durata de viaţă scade pînă la 1—2 zile.

C. *Electroforeza Hbg* este o metodă sigură pentru diagnosticul anemiilor hemolitice cu *defecte cantitative sau calitative în sinteza Hbg*. Cu această metodă au putut fi identificate peste 300 tipuri de *Hbg anormale*. Cele mai frecvente hemoglobinopatii sînt *betatalasemiile, siclemia şi hemoglobinozele C, D, E, O* şi *P*. În ţara noastră întîlnim, mai ales în Dobrogea şi sudul Olteniei, betatalasemia. S-a descris şi Hbg Bucureşti. Sferocitoza se întîlneşte în orice zonă din ţara noastră.

D. *Dozarea spectrofotometrică* a *enzimelor eritrocitare* în principal a G-6-PDH (glucozo-6-fosfatdehidrogenaza) şi P.K. (piruvatkinaza) este necesară pentru a identifica cele mai frecvente anemii hemolitice cu *deficit enzimatic ereditar*.

E. *În crizele de hemoliză acută* creşte *sideremia şi Hb liberă*, scade *haptoglobina* (o alfa 2 globulină care fixează Hbg liberă). În urină se elimină *Hbg liberă — hemoglobinurie* — cînd urinile au la emisie culoarea băuturii răcoritoare *pepsi-cola* deoarece hemoliza are loc intravascular. *În hemoliza cronică*, caracteristică este *creşterea sideremiei şi BI şi scăderea haptoglobinei*.

F. *Dozarea vitaminei* B_{12} şi a *folaţilor* trebuie făcută în *anemiile megaloblastice*, unde vitamina B_{12} *scade sub 100* picograme, iar folaţii sub 3—5 nanograme.

G. *Testele imunologice* sînt necesare pentru elucidarea anemiilor hemolitice autoimune şi cercetarea anticorpilor antieritrocitari. În acest sens se înscriu testul *Coombs direct şi indirect*, cercetarea *crioglobulinelor* şi *testul Donath Landsteiner*.

Scanned with OKEN Scanner

— *Testul Coombs direct* se realizează prin punere în contact a hematiilor bolnave, în prealabil spălate, cu antiglobuline animale polivalente apoi cu anticorpi monospecifici anti IgG, anti IgM și complement. Se fac diluții de 1/100, 1/200, 1/500 de ser antiglobulinic în soluțiile saline. O picătură din aceste diluții se amestecă cu o picătură din sedimentul de eritrocite bolnave, se aplică pe o lamă și se amestecă, observînd *fenomenul de hemaglutinare.*

— *Testul Coombs indirect* cercetează prezența *anticorpilor liberi* din plasma bolnavă, punînd în contact hematiile normale cu plasmă bolnavă. Testul *este pozitiv cînd are loc fenomenul de hemaglutinare.*

— *Testul Donath Landsteiner* pune în evidență, după o tehnică specială, *hemolizinele cu caracter bifazic din HPF* (hemoglobinuria paroxistică a frigore).

— *Crioglobulinele* sînt *imunoglobuline* care precipită la rece și se dizolvă la cald. Testul pentru evidențierea lor se practică astfel. Se iau 5 ml ser proaspăt centrifugat la 37° și se incubează la temperatura de 1°C timp de 7 zile. Se observă diluția la care are loc precipitarea. Testul este pozitiv la un titru de 1/500. Apoi precipitatul spălat este supus unei *imunoelectroforeze.* Prin separare imunoelectroforetică, crioglobulinele au fost clasificate în 3 tipuri :

— *tipul I, crioglobuline monoclonale* de tip IgA, IgG și IgM ;

— *tipul II, crioglobuline mixte,* formate din două sau mai multe Ig, din care una este monoclonală ;

— *tipul III, crioglobuline policlonale* în care nu se găsește nici o crioglobulină monoclonală.

Crioglobulinele se întîlnesc în *anemiile hemolitice autoimune,* în *purpura vasculară, fenomenul Raynaud, mielomul multiplu, bolile limfoproliferative, macroglobulinemia Waldenström* și *gamapatiile monoclonale.*

Biopsia medulară completează puncția sternală și este indicată în anemiile megaloblastice, în bolile *mielo- și limfoproliferative,* în *anemia acrestică* și *mielomul multiplu.*

Mielograma are următoarea formulă normală în procente și media % în paranteză :

Seria roșie — Pronormoblaști 1—8 (4) — Normoblaști 7—32 (18)	*Seria mielocitară* Sector de diviziune — Mieloblaști 0,3—5 (2) — Promielocite 1—8 (5) Sector de maturație — Mielocite neutrofile 5—19 (12) — Mielocite eozinofile 0,5—3 (1,5) — Mielocite bazofile 0,1—0,5 (0,3) — Metamielocite 13—32 (22) — Neutrofile 7—30 (16) — Eozinofile 0,5—4 (2) — Bazofile 0,7 (0,3)
Seria trombocitară — Megacariocite 0,03—3 (0,1)	
Seria reticulară — Celule reticulare 0,1—2 (0,2)	
Seria limfocitară — Limfocite 3—17 (10) — Plasmocite 0,1—2 (0,2) — Monocite 0,15—5 (2)	

Puncția sternală. În anemiile megaloblastice se constată o măduvă regenerativă bogată în *megaloblaști* care sînt celule de talie mai mare decît eritroblastul normal. *Megaloblastul* are un diametru de 20—30 mi-

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul anemic : etiopatogenie, tablou clinic și paraclinic

Tablou sinoptic nr. 21

BOLNAVUL ANEMIC

ETIOPATOGENIE

- Anemii prin creșterea pierderilor de hematii
  - Anemii posthemoragice acute și cronice
  - Anemii hemolitice acute și cronice corpusculare și extracorpusculare
- Anemii prin producție scăzută de hematii
  - anemie prin carențe de fier, folați, vit. B_{12}, vit. B_6
  - anemii prin insuficiența măduvei hematogene — anemia aplastică, anemia acrestică, anemia mieloftizică și displazică
- Măduva hematogenă are nevoie de fier, acid folic, vit. B_{12}, B_6
  - stimulatori — testosteronul, estrogeni, tiroxine, cortizon
  - nevoie zilnică de fier 1—2 mg
  - rezerva hepatică de vit. B_{12} 3—5mg necesare pentru 3—5 ani
  - nevoia zilnică de B_{12} de 1—5 micrograme
  - nevoie zilnică de acid folic 50—100 micrograme
  - rezervă hepatică de folați 5—10 mg necesare pentru 3 luni

TABLOU CLINIC

- Manifestări comune
  - tegumente și mucoase palide, subicter scleral
  - stare generală mulțumitoare în anemia feriprivă și anemiile megaloblastice
  - stare generală alterată în anemii aplastice, displazice
  - simptome cardiorespiratorii, dispnee și palpitații la efort
  - tahicardie, sufluri sistolice funcționale
  - simptome nervoase: cefalee, fosfene, acufene, lipotimii
- Manifestări particulare

În anemiile hemolitice

  - subicterul și icterul hemolitic
  - infantilism psihosomatic și sexual în anemii hemolitice corpusculare forma hemozigotă
  - criza de hemoliză, crize vasooclusive, ulcere trofice
  - crize de megaloblastoză și aplazie medulară

În anemiile megaloblastice prin carența de B_{12}

  - gastrita anacidă, mieloza funiculară, megaloblaști periferici și medulari
  - în carență de folați megaloblastoza centrală și periferică și absența simptomelor nervoase și prezența HCl în sucul gastric

DG. PARACLINIC

- Teste curente de triere
  - hemogramă: hematii, Ht, leucocite, trombocite
  - sideremie
  - bilirubină indirectă
  - aspecte morfologice ale hematiilor, anizocitoză, anizocromie
  - număr de reticulocite
- Teste de diferențiere
  - incluziuni eritrocitare
  - forma hematiilor: pălărie mexicană, tras la țintă, lacrimă, sferocite, ovalocite eliptocite, megalocite
  - rezistența ostmotică
  - autohemoliză
  - testul Ham
  - electroforeza Hb
  - durata de viață a hematiilor
  - dozare de PK, G_6PHD
  - Test Coombs direct și indirect
  - dozare de folați, vit. B_{12}, vit. B_6
  - crioglobuline
  - mielogramă

Scanned with OKEN Scanner

croni, nucleul excentric cu cromatină perlată, cu cîțiva nucleoli și citoplasmă albastră, bazofilă. Cu obiectivul mic, măduva apare *albastră* sau așa-zisa „măduvă nobilă". *Eritroblaștii acidofili și policromatofili* sînt rari. *Metamielocitele* sînt hipersegmentare.

În anemia sideroblastică, măduva prezintă *sideroblaști* de gradul II și gradul III puși în evidență, pe preparate colorate cu *albastru de Prusia sau colorantul Perls*.

În bolile mielo- și limfoproliferative se constată o bogată infiltrație cu celule tinere sau mature din seria mieloidă și limfoidă (vezi leucemii și limfoame maligne). În *limfoamele maligne* și în *mielomul multiplu* infiltrația medulară cu limfocite și plasmocite trebuie să depășească 30—40%.

În aplazia medulară se constată o măduvă cu *infiltrat gras, cu rare insule de eritro-, mielo- și trombopoieză*. Este o măduvă cu eritro-, granulo- și megacariopoieză *ineficientă sau insuficientă*. Seria limfocitară este relativ bine reprezentată.

ANEMII CARENȚIALE

ANEMIA ACUTĂ (AA)

Definiție

AA este provocată de o *hemoragie acută internă* (HI) sau *externă* (HE). *Hemoragia internă* are loc la nivelul tubului digestiv și distingem HDS (hemoragie digestivă superioară) și HDI (inferioară), mai rar hemoragia internă are loc în cavitatea intraperitoneală. *Hemoragia externă* este cauzată de secțiuni vasculare produse de traumatisme prin arme albe, arme de foc, accidente de circulație.

Mecanismele prin care se produce *hemoragia internă* sînt multiple :

— *Eroziuni* ale *capilarelor* sau *arteriolelor* din corion și din submucoasa tubului digestiv, provocate de *ulcerații* superficiale sau profunde așa cum se întîmplă în gastrita acută erozivă, UGD, cancerul gastric, cancerul intestinal, în polipoza și diverticuloza intestinală.

— *Ruptura* unui organ cavitar sau parenchimatos, sarcina extrauterină ruptă, ruptura unui chist ovarian, ruptura spontană sau traumatică de splină.

— *Rupturi de vase*, cum sînt varicele esofagiene, angioamele benigne din boala Rendu Osler cu localizare digestivă sau de microaneurisme ale arterei splenice sau hepatice ;

— *Sîngerare difuză* sau „en nappe" a mucoasei gastrointestinale în cursul sindroamelor hemoragipare ;

— *Ulcerații iatrogene* induse prin medicamente ulcerogene (Aspirină, Indocid, Fenilbutazonă) sau după tratamente necontrolate cu anticoagulante la hepatici și ulcerоși.

Consecințele fiziopatologice ale HI. Orice hemoragie care *„se respectă"* duce la scăderea volumului sangvin (VS) care se face pe seama volumului plasmatic (VP) și a volumului celular (VC). VS = VP + VC.

Scăderea VP duce la hipovolemie care, în funcție de cantitatea de sînge pierdut, ne explică semnele *șocului hipovolemic : hipotensiunea arterială, pulsul rapid și filiform.*

Scăderea VC determină o hipoxie acută care justifică *semnele cutanate* și *nervoase*. Bolnavul este palid, are ameteli sau leșină cînd este în poziție ortostatică. Se simte bine în poziție culcată. La bolnavii în vîrstă hipoxia provoacă o stare confuzională sau chiar de obnubilare.

Pentru *compensarea VP și VC* organismul apelează la mecanisme imediate și tardive. *Mecanismele imediate* au drept scop refacerea volemiei pe seama lichidului interstițial și combaterea hipoxiei prin mobilizarea hematiilor din depozite.

Sînt trei mecanisme compensatorii imediate prin care se încearcă refacerea VP și VC și corectarea semnelor induse de scăderea lor :

Scanned with OKEN Scanner

Primul este transferul de lichide din interstiţiu şi la nevoie din celule către sectorul vascular. Acest transfer se face cu viteze „cosmice" pentru că distanţele dintre celule, interstiţii şi vase sînt foarte mici — de ordinul micronilor. Acest transfer ne explică *deshidratarea celulară*, tradusă prin *sete, uscăciunea mucoaselor* şi *crampe musculare*. Ne explică şi *hemodiluţia* din faza *iniţială* a şocului hipovolemic compensat. Din această cauză se constată scăderea sub valori reale ale Ht şi numărului de hematii, creînd confuzii în urmărirea bolnavului numai funcţie de aceşti parametri.

Al doilea mecanism de compensare imediată constă în *descărcarea de catecoli*, care produc o *vasoconstricţie în teritoriul splanhnic* şi *vasele subcutanate*, de unde se mobilizează sînge. Este *fenomenul de centralizare a circulaţiei* descris de fiziologul american Cannon. Prin aceste fenomene se asigură o irigare suficientă a creierului şi cordului. Pentru creier şi inimă — organe vitale —, se sacrifică pielea, splina, ficatul şi rinichii. Acest mecanism de centralizare a circulaţiei ne explică *menţinerea TA în jurul cifrei de 100 mmHg*. În schimb duce la o *ischemie renală cu oligurie şi retenţie de azot*. Dacă se mobilizează un număr mare de hematii, poate să apară şi *fenomenul de hemoconcentraţie*, tradus prin *valori aproape normale ale Ht şi numărului de hematii*. Acest mecanism nervos de compensare prin intervenţia sistemului simpatic durează 15—20 minute, fiind rapid şi de scurtă durată.

Al treilea mecanism la care apelează organismul constă în *secreţia de hormoni antidiuretici, aldosteron* şi *ADH*, care produc *retenţie de apă şi sare, nu numai la nivelul rinichiului, dar şi la nivelul glandelor sudoripare ale pielii* şi la *nivelul glandelor salivare şi mucoaselor tubului digestiv*. Aşa se explică oligoanuria şi uscăciunea mucoaselor. Acest mecanism hormonal prelungeşte în timp acţiunea sistemului simpatic, durata mecanismului hormonal depăşind 30 minute.

Dacă *hemoragia este mare*, aceste *mecanisme imediate, rapide, nu pot compensa hipovolemia* şi *hipoxia tisulară* instalîndu-se *şocul hipovolemic decompensat*.

Mecanismele tardive au drept scop *refacerea rezervelor de fier şi a cantităţii de Hb pierdută*. Ele încep după 2—3 ore de la instalarea hemoragiei şi durează 2—3 săptămîni. Au loc în *ficat* şi *măduva hematogenă* şi necesită aport de *fier, de proteine*, pentru a reface rezervele. Este nevoie de *vitamina* B_6 şi *testosteron*, uneori chiar *acid folic*, care sînt stimulatori ai hematopoiezei.

Tablou clinic

Semnele clinice ale HDS sau HDI sînt *semnele anemiei acute, semne cardiovasculare* şi *de exteriorizare a HI*.

Anemia acută se traduce prin *semne cutaneo-mucoase* şi *nervoase*. Bolnavii sînt *palizi*, prezintă *ameţeli, fosfene, acufene* şi au *senzaţia de leşin în poziţie ortostatică*. Simt nevoia de a se aşeza la orizontală, fără perne sub cap. Aceste semne apar cînd pierderea de sînge este egală sau depăşeşte 10% din VS (reprezintă 500 ml sînge).

Semnele cardiovasculare sînt *precoce* şi apar la o pierdere de 15% a VSH. Se traduc prin *tahicardie, puls rapid şi tendinţă la scădere a tensiunii arteriale* (TA), TA maximă fiind egală sau mai mică de 100 mmHg. Cînd se pierde peste 30% apar semnele *şocului hipovolemic*. Cordul bate

Scanned with OKEN Scanner

cu 100—120 de bătăi, pulsul devine slab sau filiform, iar TA maximă scade sub 90 mmHg. Bolnavul este palid, are extremități reci și oligoanurie. Este neliniștit, agitat, ori confuz sau obnubilat dacă trece de 50 de ani.

De reținut că *pulsul și tensiunea arterială sînt principalii parametri de evaluare a gravității șocului, a hemoragiei și a răspunsului la transfuzia de sînge.* Sînt mult mai importanți decît *Ht, numărul de hematii și cantitatea de Hb.* Monitorizarea, *supravegherea bolnavului cu anemie acută sau șoc constă în urmărirea pulsului și TA.*

Semnele de exteriorizare a HI sînt hematemeza, melena sau rectoragia. **Hematemeza** înseamnă vărsare de sînge digerat, ca „zațul de cafea", mai rar bolnavul varsă sînge roșu, nedigerat sau sub formă de cheaguri. Cauza este o HDS generată de ruptura varicelor esofagiene, UGD (ulcerul gastro-duodenal) și cancerul gastric.

Hematemeza trebuie diferențiată de hemoptizie, epistaxisul înghițit și *apoi vărsat.* În hemoptizie bolnavul expectorează după un acces de tuse sînge aerat, spumos sau sînge închegat. Este descrisă și senzația pe care o acuză bolnavul de căldură retrosternală și de gust sărat. În epistaxisul posterior, examenul ORL precizează sediul sîngerării. Hemosialmeza este un simptom curios la care apelează simulanții, etilicii care au o mucoasă gingivală fragilă. Aceștia își sug gingiile și declară că au scuipat sau au vărsat sînge, lucru pe care îl demonstrează arătînd batista.

Melena este *eliminarea de sînge digerat prin scaun.* În asemenea situații scaunul este format, negru, lucios, și uneori este un scaun păstos moale, tot de culoare neagră. Trebuie pusă în evidență și prin tușeu rectal, deoarece bolnavul poate să aibă scaun după 48—72 ore de la instalarea hemoragiei. *Melena trebuie diferențiată de scaunul de culoare maroniu-închis care apare după abuz de caltaboș, sîngerete* sau după *ingestia de afine, mure sau dude negre.* Scaunul are o *culoare gri-verzuie* cînd se folosesc *alcaline, bismut și preparate care conțin fier. Cauza* melenei este o *HDS din esofag, stomac și duoden sau HDI din intestinul subțire ori din colonul drept.*

Rectoragia este *eliminarea de sînge roșu rutilant pe cale rectală* și în cantitate de peste 150 grame. Survine în *polipoza rectocolică, cancerul rectosigmoidian, RCH* (rectocolita hemoragică) și mai rar în *diverticuloza rectocolică.*

Diagnostic paraclinic

În fața unui bolnav cu HDS sau HDI se fac cele mai simple, mai rapide și inofensive analize.

Hemograma arată scăderea numărului de hematii, a Ht și Hb. În valorificarea lor trebuie ținut cont de starea de hemodiluție sau hemoconcentrație, condiționate de cantitatea de sînge pierdut și eficiența mecanismelor de compensare.

Grupa sangvină este necesar să fie cunoscută pentru aplicarea transfuziei sangvine.

Se controlează T.S., T.C., T. protrombină și numărul de trombocite și leucocite, dacă avem de a face cu un bolnav hepatic sau cu o boală hemoragipară.

Dozarea ureei este necesară, deoarece în hemoragiile mari sau moderate și rapide avem de a face cu o azotemie extrarenală, generată de scăderea perfuziei renale.

Scanned with OKEN Scanner

Tușeul vaginal și puncția Douglas-ului trebuie făcute dacă bănuim o sarcină extrauterină ruptă.

Explorările tardive referitoare la stabilirea cauzei care a provocat HI se fac după 1—2 săptămîni de la oprirea hemoragiei. Ne referim la *tranzitul baritat, gastroscopie, irigoscopie, rectoscopie, colonoscopie.*

Diagnostic etiologic

În fața unui bolnav cu HDS sau HDI trebuie precizată boala care a provocat sîngerarea. Poate fi sugerat de *anamneză, examenul fizic* și de unele *metode invazive.*

Interogatoriul trebuie dirijat întrucît nu ai timp să stai „de taină" cu bolnavul, HI fiind o mare urgență. De aceea se pun întrebări precise și scurte.

1. Ne interesează dacă bolnavul are *trecut ulceros, hepatic* sau de *boală hemoragipară* sau dacă suferă de o *boală mielo- sau limfoproliferativă* sau de un *neoplasm de tub digestiv.*

2. Dacă a făcut *tratament recent cu ANS, Prednison, cu anticoagulante* potențate de antiagregante.

Examenul obiectiv. La inspecția generală a tegumentelor și mucoaselor se constată *paliditate în HI; subicter scleral* sau *tegumentar la hepatici; purpură și echimoze* în caz de boli hemoragipare. *Ganglionii limfatici* sînt măriți în caz de leucemie și boală mielo- sau limfoproliferativă.

Examenul abdomenului se face cu multă blîndețe. Se caută prezența *circulației colaterale, ascitei,* se stabilește *volumul hepatosplenic* sau dacă se palpează vreo formațiune tumorală abdominală care să sugereze un cancer digestiv. Nu se uită palparea ganglionilor.

Examenul cardiovascular. Se urmăresc în dinamică *pulsul și TA,* bolnavul fiind monitorizat în primele 72 ore.

Tușeul rectal și vaginal pot descoperi un *cancer rectal* sau o *sarcină extrauterină ruptă.*

Puncția abdominală, în fosa *iliacă stîngă* sau în *Douglas* se practică în caz de hemoragie intraperitoneală prin ruptura unei sarcini extrauterine, a splinei sau în cazuri rare, a unui anevrism de arteră hepatică sau splenică care s-a rupt.

Cauzele HI în funcție de incidența maximală a bolilor care o generează sînt următoarele :

— *HDS* în 80% din cazuri este provocată de *UGD,* în 15% de *varicele esofagiene rupte* și în 5% de *cancerul gastric, gastrita acută erozivă, limfomul malign gastric.*

— *HDI* în 80% din cazuri survine în *neo de cec, colon și rect, în 15% este dată de ER, RCH, polipoza* și *diverticuloza colică,* iar *în 5% din limfoamele maligne cu localizare intestinală.*

— *Hemoragia intraperitoneală* (HIP) *survine în 90% din* cazuri *la femei* și este cauzată de o *sarcină extrauterină ruptă sau de ruptura unui folicul ovarian. În 10% din cazuri* este generată *de ruptura spontană a splinei* sau a unor *microanevrisme de arteră splenică* sau *hepatică.*

Diagnosticul stării de gravitate este condiționat de *cantitatea de sînge pierdut,* de *rapiditatea cu care se face pierderea;* de *eficiența mecanismelor de compensare* și de *terenul pe care evoluează.*

Scanned with OKEN Scanner

Anemia acută : etiopatogenie, fiziopatologie, tablou clinic

ANEMIA ACUTĂ

ETIOPATOGENIE

- O scădere acută a VC și VP prin hemoragie internă sau externă
- Cauzele hemoragiei interne
  - — Eroziuni de capilare și arteriole — GAE, UGD, cancer de tub digestiv, polipoză, diverticuloză
  - — Rupturi de vase — varice esofagiene, angioame gastro-intestinale, microanevrisme de arteră hepatică sau splenică
  - — Ruptură de organe cavitare sau parenchimatoase (sarcină extrauterină, chist ovarian, ruptură de splină, ficat)
  - — sindroame hemoragipare, hemoragie în pînză („en nappe")
  - — iatrogene (ANS, anticoagulante)

FIZIOPATOLOGIE

- Scăderea VC (de hematii) explică paliditatea, amețelile, lipotimia, starea confuzională la bătrîni
- Scăderea VP (hipovolemia) explică scăderea TA, pulsul tahicardic și șocul hipovolemic
- Mecanisme compensatorii rapide, lente

I. Transferul de lichide din spațiul interstițial și celular spre spațiul vascular
- — acest transfer se face cu viteze mari, explică deshidratarea (setea, uscăciunea mucoaselor)
- — explică hemodiluția

II. Mecanism rapid — este descărcarea de catecoli cu mobilizarea de sînge din sectorul splenic și cutanat
- — are loc centralizarea circulației

III. Mecanismul tardiv constă în refacerea rezervelor de fier, a cantității de Hbg pierdută
- — procesul are loc în măduvă și ficat — se refac rezervele de fier, de proteine, de vit. B_6, folații

TABLOU CLINIC

- Semne de anemie acută
  - — paliditate, amețeli, fosfene, senzație de leșin sau lipotimie în ortostatism
  - — tahicardie, scăderea TA
  - — semne de șoc hipovolemic compensat sau decompensat
  - — semne de exteriorizare, hematemeză și melenă
  - — rectoragii în diverticuloza joasă
- Paraclinice
  - — Hb, Ht, uree, creatinină
  - — grupa de sînge
  - — TS, TC, IP, nr. de trombocite și leucocite
  - — tușeu vaginal, puncție Douglas
  - — endoscopie, rectoscopie
- Diagnostic etiologic
  - — trecut ulceros, hepatic, hemoragipar, boală mieloproliferativă, neoplasm de tub digestiv
  - — dacă a făcut tratamente recente cu ANS, Prednison, anticoagulante

Scanned with OKEN Scanner

De pildă *dacă se pierde rapid o cantitate de 10%* se poate instala *șocul hipovolemic*, deoarece nu pot interveni mecanismele de compensare imediată. În schimb dacă *se pierde lent, peste 15%* din volumul sangvin hemoragia poate fi *compensată*. De menționat că femeile suportă mai bine pierderile de sînge decît bărbații, deoarece au mecanisme eficiente, întrucît pierd sînge la *menstre*, cu *sarcina*, în *caz de metroragii*. Așa se explică de ce o femeie cu sarcină extrauterină ruptă, care pierde peste 15% din volumul sangvin vine „pe picioare" la spital.

Hemoragia este gravă la un bolnav cu ciroză, neoplasm digestiv sau RCH (rectocolită hemoragică).

HI este codificată, în funcție de cantitatea de sînge pierdut, în patru grade de severitate :

— *HI ușoară* cînd se *pierde 10%* din volumul sangvin ; bolnavii sînt palizi, au TA și pulsul normale și Ht între 35—40% ;

— *HI medie*, unde *pierderea* este de *15%*, pulsul în jur de 100 bătăi, TA în jur de 100 mmHg, Ht între 30—35% ;

— *HI mare*. Se *pierde* 20% sînge, pulsul este peste 100 bătăi, TA sub 100 mmHg, bolnavul este palid, are amețeli și leșină în ortostatism, are oligoanurie și Ht între 25—30% ;

— *HI gravă*. Pierderea *este de 30%*, bolnavul este palid, are extremități reci, cianotice, puls filiform, este agitat sau confuz, oligoanuric și Ht sub 25%.

Evoluție, complicații, prognostic

Hemoragiile ușoare și medii se compensează ușor, cu 500 ml sînge. *Hemoragia mare* și cea *gravă* necesită *monitorizare strictă*, și se poate compensa cu 1—2—3 l sînge sau necesită hemostază intraoperatorie sau scleroterapie esofagiană în ciroze. *Prognosticul este rezervat în hemoragia mare și gravă* și poate duce la moarte prin colaps cînd nu se intervine în timp util prin tratament conservator și/sau chirurgical.

Tratament

Este o mare urgență care urmărește *refacerea volemiei, combaterea hipoxiei* și la nevoie *hemostaza intraoperatorie*. De aceea se tratează în spital. Medicul generalist are obligația să menționeze pe biletul de internare următoarele date :

— *diagnosticul de HDS, HDI sau HIP* și eventual etiologia : ulcer, cancer, sarcină extrauterină ruptă ;

— *starea aparatului cardiovascular* și *sistemului nervos* și *renal* în momentul urcării în salvare : TA, puls, extremitățile reci, palide sau cianotice, dacă este oliguric, dacă este calm, liniștit sau confuz.

Primul ajutor pe care îl acordă este montarea unei perfuzii cu sînge izogrup, dacă se cunoaște precis grupa sangvină și dacă are sînge la dispoziție. În lipsă poate administra Dextran sau vitamina K. Nu se recurge la Adrenalină, Morfină sau Mialgin dacă bolnavul este agitat în stare de șoc erectil.

Scanned with OKEN Scanner

Anemia acută : etiologie, diagnostic de gravitate, tratament

ANEMIA ACUTĂ

ETIOLOGIE

- HDS — în 80% provocate de UGD, în 50% de varice esofagiene și 5% cancer gastric, GAE, limfoame maligne
- HDI — în 80% cauzată de cancer cec, colon, rect; în 15% de RCH, ER, polipoză și diverticuloză; 5% limfoame maligne
- HIP — survine în 90% din cazuri la femei fiind provocată de sarcina extrauterină ruptă
  — 10% rupturi de organe sau microanevrisme

DG. DE GRAVITATE

- Condiționat de rapiditatea, cantitatea de sînge pierdută și terenul patologic
- HI ușoară — pierde 10%
  TA — normală
  Ht = 35—40 mg%
- HI medie — pierde 15% puls = = 100 bătăi/min,
  TA < 100 mmHg, Ht 30—35 mg%
- HI mare pierde 20%, puls > 100 bătăi/min, TA <100 mmHg, Ht 25—30 mg%
- HI gravă pierde 30%, puls filiform, TA < 80 mmHg, Ht < 25%.

TRATAMENT

- Mare urgență medico-chirurgicală
- Primul ajutor
  — trimis la spital cu mențiunile: puls, TA, culoarea tegumentelor, starea de conștiență
  — montarea unei perfuzii de sînge sau perfuzie de Dextran + vit. K
- Tratament în spital
  — monitorizare puls, TA, uree, creatinină
  — transfuzie de sînge izogrup izo Rh
  — dacă hemoragia nu se oprește după 3 l sînge se intervine chirurgical
  — chirurgical se practică hemostază în raport cu boala care a cauzat hemoragia
  — conduită specială în varicele esofagiene
  — în sindroame hemoragipare: sînge, masă trombocitară, Prednison, HHC

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul de spital este *conservator* și *chirurgical*. De elecție este *transfuzia de sînge izogrup, izo Rh*. Se administrează 1—3 l sînge sub controlul pulsului, TA, Ht și ureei.

Bolnavul păstrează *repaus absolut la pat* pînă la oprirea hemoragiei și se alimentează în primele 48 ore cu ceai și lapte rece (hidro-, lactoza-harat).

Dacă nu răspunde după administrarea a 3 litri de sînge se *intervine chirurgical* în vederea hemostazei intraoperatorii. *În ulcer* și *cancer* se practică *hemostază*. *În ruptura de splină* se practică *splenectomie*, iar în *sarcina extrauterină ruptă se recurge la rezecție de trompă cu hemostază*.

În ruptura de varice esofagiene se practică *scleroterapia, transfuzia de sînge* și *perfuzia cu glypresină* (hipotensor portal). *În sindroamele hemoragipare* se fac *transfuzii cu sînge, masă trombocitară* și *vitamina C* — 2 fiole/zi și la nevoie Hemisuccinat de hidrocortizon.

În hemoragiile iatrogene provocate de Heparină se administrează sulfat de protamină iar în cele provocate de Trombostop apelăm la vitamina K.

Rezultatele tratamentului sînt bune și foarte bune și apreciate în raport cu parametrii cardiovasculari, renali și hematologici : puls, TA, uree, creatinină, Hb, sideremie. Numai în hemoragiile mari și la bolnavii în vîrstă, rezultatele nu sînt benefice.

Scanned with OKEN Scanner

ANEMIA FERIPRIVĂ (AF)

Definiție

Este o *anemie prin carență de fier, hipocromă, microcitară,* cu *măduvă regenerativă și eritropoieză ineficace.*

Incidența. Este cea mai frecventă anemie întîlnită la sexul feminin, raportul pe sexe fiind de 5/1 (femei/bărbați).

Etiopatogenie

La carența de fier se ajunge prin *pierdere cronică de sînge,* prin *carența de fier în alimentație,* prin *absorbția sau prin utilizarea deficitară a fierului* de către organism.

A. *Pierderea cronică de fier* are cauze ginecologice, digestive și bolile hemoragipare.

— *Pierderile ginecologice* pe această cale sînt frecvente și ne explică de ce AF se întîlnește mai ales la femei. Nevoile de Fe ale femeii sînt de 3 ori mai mari decît ale bărbatului, deoarece are pierderi fiziologice. Fiziologic pierde fier cu ocazia *menstrelor,* a *nașterilor* și *alăptării.* Dacă în aceste perioade pierderile nu sînt completate femeia devine anemică. În mod suplimentar femeia poate pierde fier atunci cînd prezintă *metropatii hemoragice,* în cazul *avorturilor* și *neoplasmelor uterine.*

— *Pierderile digestive.* Sînt o serie de boli care favorizează *hemoragii oculte.* Enumerăm varicele esofagiene, UGD, cancerul gastric și intestinal, polipoza și diverticuloza digestivă, ER și RCH.

— *Bolile hemoragipare.* Purpurele vasculare, trombopeniile, hemofilia și teleangiectazia cu localizare pulmonară, digestivă sau renală sînt cauze mai rare ale AF.

B. *Carența alimentară de fier.* Există anumite perioade critice, în care nevoile de fier ale organismului trebuie acoperite de un aport alimentar suplimentar în fier. La copii și adolescenți în perioada de creștere, la fetițe la pubertate și la femei în perioadele critice arătate mai sus, nevoile în fier sînt crescute și se apelează la carne și preparate medicamentoase de fier.

C. *Utilizarea deficitară* a fierului se întîlnește în infecțiile cronice (bronșită cronică, bronșiectazii, abcese pulmonare, tbc, pielonefrite cronice) și bolile de colagen. În aceste situații se *blochează ferochelataza* și scade *sinteza de transferină* și *eritropoietină.* Ferochelataza este enzima care asigură cuplarea fierului la Hbg. Transferina transportă fierul de la ficat la măduvă, iar eritropoietina stimulează eritropoieza medulară. Sinteza de transferină scade în bolile hepatice, iar eritropoietina scade în

Scanned with OKEN Scanner

bolile renale cronice (glomerulonefrita, pielonefrita, tuberculoza renală) și în aplazia medulară.

D. *Absorbția deficitară* de fier are loc în SMD — MA (sindromul de maldigestie-malabsorbție — vezi capitolul respectiv).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este susținut de *simptomele comune arătate la capitolul bolnavul anemic* și este confirmat de *examenul hematologic* și de aflarea cauzei care a dus la anemie.

Hematologic se constată *scăderea Hbg* sub 13 g la femeie, sub 14 g la bărbat. *Frotiul sangvin* arată *microcitoză* (hematii cu diametrul sub 6 microni), *anizocitoză* și *anizocromie,* care sînt semne de *regenerare medulară*. *Sideremia* este scăzută sub 50 micrograme %. *Coeficientul de saturație al siderofilinei* este sub 15%. *Puncția medulară* nu este necesară, știut fiind că *măduva este regenerativă,* dar săracă în sideroblaști de gradul I și II (după clasificarea franceză), deci cu eritropoieză ineficientă.

Diagnosticul etiologic se referă la *descoperirea cauzei,* aceasta fiind obligatorie în conduita terapeutică, deoarece, degeaba dai fier „dacă nu închizi robinetul" și nu tratezi și bolile care au cauzat pierderea sau carența de fier.

Diagnosticul diferențial are în obiectiv *anemia refractară sideroacrestică, anemiile hemolitice, aplazia medulară* și *anemiile mieloftizice* menționînd semnele caracteristice și esențiale ale fiecărei boli în comparație cu AF.

Evoluție și prognostic

Evoluția este favorabilă, boala se *vindecă* prin *aport de fier* și *tratarea bolii de bază*. În bolile renale, hepatice cronice și în neoplasmele viscerale prognosticul este rezervat fiind dictat de aceste boli greu de tratat la ora actuală.

Tratament

Tratamentul are ca obiective refacerea rezervelor de fier în funcție de cauza care a dus la carențe de fier și se face cu *preparate orale* sau *injectabile de fier*. *Preparatele orale* se găsesc sub formă de drajeuri care conțin *gluconat, feronat, sulfat* sau *succinat feros*. Ca preparate amintim : Ferrogradumet (sulfat feros), drajeuri care conțin 100 mg fier, Glubifer (glutamat feros), Ferglurom (soluție buvabilă de gluconat feros), Feronat Spofa (soluție buvabilă de fumarat feros). *Ca preparate injectabile* amintim Fier sorbitolul, Fierul polimaltozat și Fier dextranul pentru injectare i.m.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 24

Anemia feriprivă : etiopatogenie, tablou clinic, tratament

ANEMIA FERIPRIVĂ

ETIOPATOGENIE

- Anemie feriprivă, hipocromă, microcitară, cu măduvă regenerativă și eritropoieză ineficace
- Pierderi cronice de fier
  - — ginecologice : sarcină, alăptare, chiuretaje, metroragii, cancer uterin
  - — digestive : UGD, cancer gastric, intestinal, varice esofagiene, RCH, ER, polipoză și diverticuloză
  - — sindroame hemoragipare — purpure, trombopenii, telangiectazii
  - — aport insuficient de fier în perioade critice
  - — absorbție deficitară de fier în MA, MD
  - — utilizare deficitară de fier

TABLOU CLINIC

- Simptome comune
  - — cutaneomucoase : mucoase palide
  - — cardiopulmonar : dispnee, palpitații la efort, sufluri sistolice
  - — nervoase : cefalee, amețeli, lipotimii
- Simptome particulare
  - — hematologic : anemie microcitară, cu indici subunitari, anizocitoză, anizocromie
  - — sideremie scăzută
  - — coeficient de saturație al siderofilinei scăzut
  - — măduvă săracă în sideroblaști de gr. I și II
- Semnele bolii de bază : ginecologice, digestive, hemoragipare, carențe prin aport și absorbție, utilizare deficitară în infecții cronice

TRATAMENT

- Obiective — refacerea rezervelor de fier
  - — tratarea bolii de bază
- Mijloace terapeutice
  - — preparate de fier care conțin gluconat, feronat, sulfat și succinat feros
  - — preparate injectabile : fier sorbitol, fier polimaltozat, fier dextran
- Conduita terapeutică
  - — preparate de fier oral urmărind cantitatea de Hbg și numărul de reticulocite
  - — la nevoie asociere de vit. C, vitamina B_6 și acid folic pentru stimularea inerției medulare
  - — tratarea bolii de bază ginecologice, digestive, hemoragipare

Scanned with OKEN Scanner

Conduita terapeutică. Se începe cu un preparat oral — Glubifer cîte 3 drajeuri de 100 mg pe zi, *timp de 1—2 săptămîni,* urmărind *cantitatea de Hb și numărul de reticulocite.* Dacă apare *criza reticulocitară,* se scade doza la 1—2 drajeuri/zi. Hb crește cu 0,5—1 g pe săptămînă și se continuă pînă la revenirea cantității de Hb la normal (idealul este de 13—14 g%).

La preparate injectabile se recurge numai în caz de *intoleranță gastrică, MD — MA sau rezistență la tratamentul oral* cu fier timp de 2 săptămîni. Se asociază vitamina C și uneori vitamina B_6 sau acid folic pentru stimularea măduvei intrată în inerție. Alteori sîntem obligați să recurgem chiar la *transfuzie de masă eritrocitară* tot în ideea stimulării măduvei. Avem grijă însă să ne gîndim și la *reconsiderarea diagnosticului.*

Se are în vedere *tratarea etiologică* și *patogenia bolii de bază : ginecologică, digestivă* și *hemoragipară* (vezi capitolele respective).

Rezultatele sînt bune și foarte bune și apreciate pe criterii hematologice și clinice : Hbg, sideremie, număr de hematii, saturația siderofilinei.

ANEMII MEGALOBLASTICE

Generalități

Sînt *anemii macrocitare, normocrome* cu *măduva regenerativă* și *eritropoieză ineficace*, generate de *carențe în vitamina B_{12} sau acid folic*. Acești factori de maturație intervin într-o primă fază în sinteza nucleotidelor care conțin baze purinice și timidinice, pe baza cărora se sintetizează ADN. Deficitul de ADN, în prezența unei sinteze normale de ARN, explică apariția megaloblaștilor, celule de talie mare, incapabile de a se diviza și care sînt distruse în mare parte intramedular (hemoliza de șunt care explică subicterul).

Funcțiile biochimice ale vitaminei B_{12}. Vitamina B_{12} intervine în *sinteza metioninei*, a *timidinei*, în *formarea succinil-coenzimei A* și în *sinteza lipoproteinelor* care intră în compoziția *mielinei*. Aceste fapte explică simptomele digestive neurologice și hematologice ale anemiilor megaloblastice.

Funcțiile biochimice ale folaților. Forma activă a acidului folic, *acidul metilen-tetrahidrofolic*, intervine în *sinteza timidinei*, constituent esențial al ADN.

În lipsa acestor *factori de maturație* — vitamina B_{12} și acidul folic — vor suferi țesuturile cu ritm intens de regenerare, cum sînt *măduva hematogenă* (regenerare zilnică) și *epiteliul tubului digestiv* (regenerare la 72 ore), fapt care ne explică simptomele *digestive* și *hematologice*. În lipsa vitaminei B_{12} mai suferă sinteza de *mielină* și ne explicăm și fenomenele nervoase de *mieloză funiculară*.

Clasificare : Aceste anemii au fost împărțite de clasici în *anemii Biermer*, provocate de *lipsa factorului intrinsec* și *anemii parabiermeriene* determinate de *alte cauze* care duc la carența factorilor de maturație, fie acid folic, fie vitamină B_{12} cum sînt deficitele de absorbție, de aport, de utilizare sau necesitățile crescute.

Etiologie

I. **Anemiile prin carențe de vitamina B 12** recunosc următoarele cauze :

1. *Lipsa factorului intrinsec* (F.I.) datorat unei *gastrite cronice anacide histaminorefractare*, de cauză necunoscută, realizînd forma clasică de *anemie Addison-Biermer*.

2. *Iatrogene* induse de medicamente care *inhibă absorbția vitaminei B_{12}* cum sînt *Colchicina, Neomicina* și *PAS*-ul.

Iatrogene provocate de folosirea *citostaticelor* care *interferează sinteza ADN* și *blochează acțiunea vitaminei B_{12}*. Aceste medicamente sînt

Scanned with OKEN Scanner

reprezentate de *agenți alkilanți* (mușțar-azot, Ciclofosfamidă); *antipurinice* și *antipiramidinice* (5-Fluorouracil, 6-Thioguanina, 6-Mercaptopurine și Citozin-arabinoza); *antibiotice anticanceroase* (Adriamina, Bleomicina).

3. *Malabsorbția* din SMD—MA întîlnită în *sprue nostras, panileită, pancolită, polipoza intestinală difuză, rezecții ileale întinse, sclerodermie.*

4. *Parazitare*, anemia macrocitară din *botriocefaloză*, botriocefalul fiind un parazit care consumă o cantitate mare de vitamina B_{12}.

5. *Deficite congenitale* ale receptorilor ileali (boala Immerslund de la copii, transmisă autosomal recesiv) și anemia prin *deficit congenital în sinteza transcobalaminei II.*

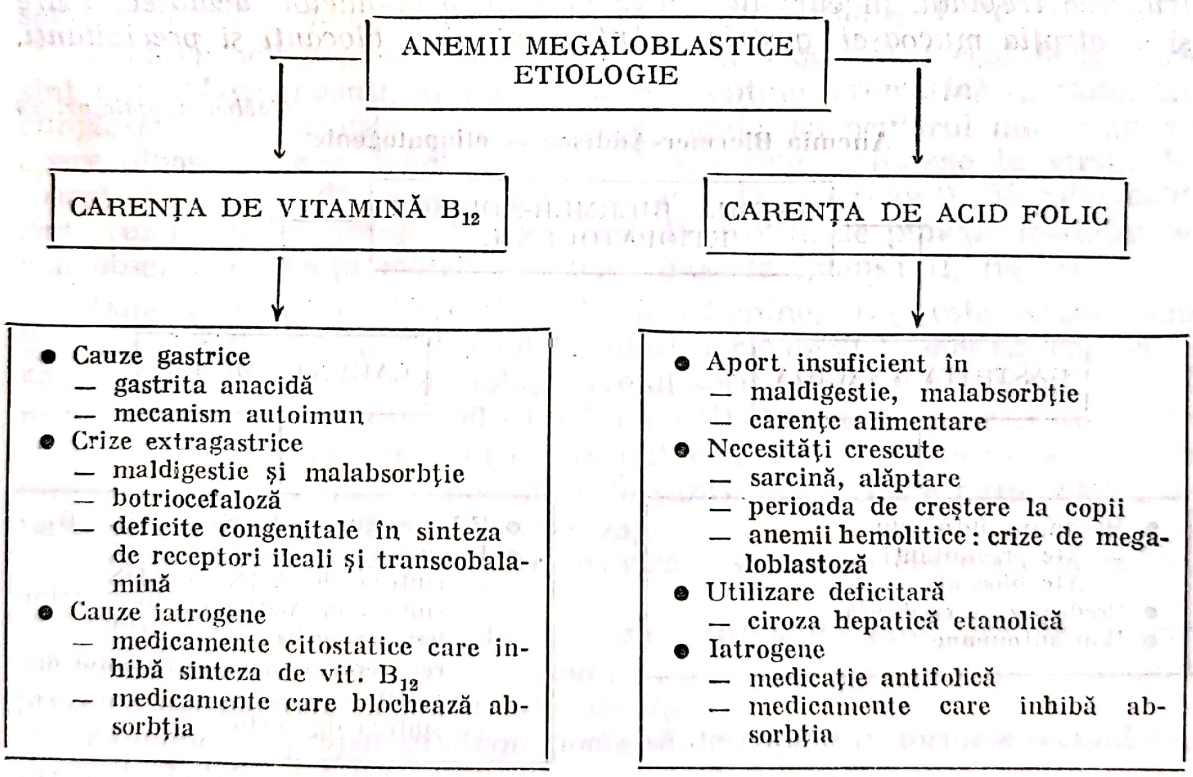
II. **Anemiile prin carență de acid folic** recunosc drept cauze:

1. *Aportul insuficient* de folați prin *alimentație lipsită de vegetale* (spanac, sparanghel) întîlnit des la cei care se hrănesc cu produse făinoase (de patiserie) și la alcoolici.

2. *Malabsorbția după rezecții întinse jejunale* și din SMD — MA; de diferite cauze.

Tablou sinoptic nr. 25

Anemii megaloblastice: etiologie



3. *Necesități crescute* în *acid folic* așa cum se întîmplă în *anemiile hemolitice* însoțite de crize repetate de hemoliză (crize de megaloblastoză) sau în *perioadele critice* — de creștere la copii, sarcină și alăptare la femei, cînd aportul este scăzut față de necesități.

4. *Utilizare deficitară de folați* așa cum se întîmplă în *etilismul cronic* și în *ciroza etanolică.*

5. *Iatrogene* prin *utilizarea de antifolice* (Metotrexat) sau de medicamente care *inhibă absorbția acidului folic* (Fenitoin, Fenobarbital, HIN, Nitrofurantoin).

Scanned with OKEN Scanner

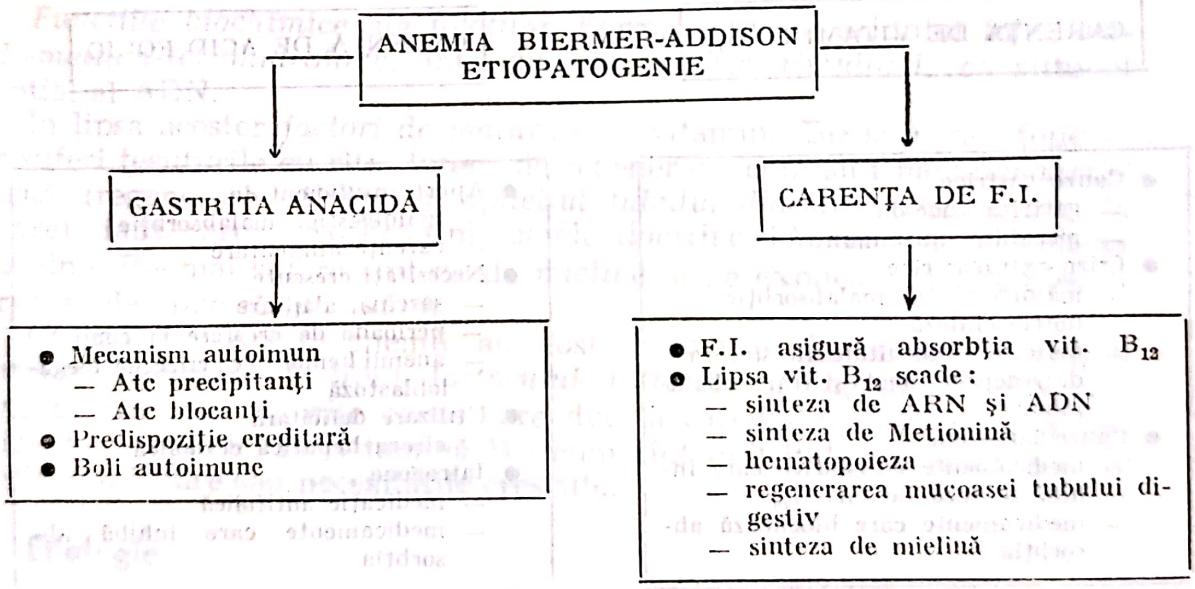
Anemia Biermer-Addison

Anemia Biermer-Addison este prototipul anemiilor megaloblastice în care carența de vitamină B_{12} este provocată de lipsa F.I., care este o glicoproteină secretată de celulele epiteliale aflate la nivelul glandelor secretoare de suc gastric. *F.I. se combină cu vitamina* B_{12} numit și *factor extrinsec* (F.E.), formînd un *complex care rezistă la digestia enzimelor din sucul gastric* și *intestinal* și *se absoarbe la nivelul receptorilor ileali. Transportul portal* de F.E. (vitamină B_{12}) este asigurat de transcobalamina II (T II) sintetizată de ficat, unde este depozitată. *Rezervele hepatice* de B_{12} sînt de 5 mg și necesare pentru 3—5 ani în caz de carență absolută. Nevoile zilnice sînt de 2—15 micrograme. *Transportul de la ficat la măduva hematogenă* este asigurat de *T I sintetizată de granulocite*. S-a mai descoperit și *T III sintetizată* de mai multe țesuturi, rolul ei fiind încă necunoscut.

Etiologie. *Lipsa F.I.* se datorează unei *gastrite anacide histaminorefractare. Cauza* acestei gastrite *este necunoscută*. S-a formulat ipoteza unei *gastrite autoimune*. Pe un teren cu predispoziție ereditară, iau *naștere anticorpi anticelule parietale* și *anti-F.I.* Acești anticorpi duc la *distrugerea treptată*, în curs de cîteva decenii, *a glandelor acidosecretoare* și *la atrofia mucoasei gastrice. Anticorpii sînt blocanți și precipitanți.*

Tablou sinoptic nr. 26

Anemia Biermer-Addison — etiopatogenie



Anticorpii blocanți împiedică formarea complexului absorbabil F.I. + F.E. *Cei precipitanți* blochează fixarea complexului la nivelul receptorilor ileali care-i asigură absorbția.

În sprijinul ipotezei autoimune ar pleda asocierea anemiei Biermer cu alte *boli autoimune* cum sînt *mixedemul, tiroidita subacută, insuficiența suprarenală* și *vitiligo*-ul. *Contraargumentul* acestei ipoteze rezidă în faptul că *anemia se întîlnește și la agamaglobulinemici.*

Incidența. Boala este *frecventă la populația albă* din Europa și *America de Nord* și rar întîlnită la *negri și orientali*. Această *distribuție geo-*

Scanned with OKEN Scanner

grafică pledează pentru intervenția unor factori *rasiali*, de *predispoziție ereditară* cît și a *condițiilor ecologice*.

Diagnosticul clinic se susține pe simptomele *comune și particulare arătate la capitolul* „Bolnavul anemic". Menționăm însă că în carențele secundare de vitamină B_{12} (anemii iatrogene, prin malabsorbție, necesități crescute și deficite congenitale) *chimismul* gastric arată *valori normale* ale aciditățiii bazale și stimulate. În aceste forme secundare de anemie macrocitară sînt prezente *semnele hematologice, digestive minore* (ragade la comisura buzelor, disfagie) cît și *cele neurologice* prezente și în anemia Biermer. Anemiile prin carența de acid folic se manifestă clinic prin *semne hematologice, digestive minore* și prin *absența gastritei anacide* sau a *semnelor neurologice* (acidul folic nu are rol în sinteza mielinei). Ancheta etiologică descoperă factorii implicați în carența vitaminei B_{12} și/sau acidului folic, enumerați la etiopatogenie.

Diagnosticul hematologic. *Hemograma* arată o *anemie macrocitară* cu *pancitopenie* și *megalocite*. *Hematiile* scad sub 3 milioane/mmc, iar *leucocitele și trombocitele* sub limita inferioară a normalului. *Reticulocitele* sînt la limita inferioară 0,2—1‰, Hbg scade sub 10 g%. *Sideremia* este *normală* sau *ușor crescută*. *Frotiul sangvin* arată *megalocite* — hematii cu diametrul de 100 microni—, anizocitoză și anizocromie. Se observă *neutrofile gigante* cu *nucleu hipersegmentat* (planșa I, fig. 2).

Măduva hematogenă este *regenerativă* și *bogată în megaloblaști* care sînt *eritroblaști giganți*, al căror nucleu conține *cromatină perlată*, iar *citoplasma este bazofilă*. La microscopul optic, cu ocularul mic, măduva apare albastră, „zisă nobilă", deși bolnava este o femeie la vîrsta de soacră (s-a numit din acest motiv și „anemia soacrelor"). *Megaloblaștii* sînt prezenți și în *carența de acid folic*. Pe frotiul de punctie medular se mai observă prezența *metamielocitelor gigante* (planșa II, fig. 3).

Date biochimice. Nivelul seric al vitaminei B_{12} este scăzut, sub 200 picograme sau sub 150 pmol/l (valori normale 200—400 pg sau 150—445 p mol/l). În carența de folați nivelul seric scade sub 3 ng/ml (valori normale 5—15 ng/ml sau 350—1 000 nmol/l). *Lizozimul seric* crește peste 10 mg%. *Bilirubina indirectă* crește datorită hemolizei intramedulare a megaloblaștilor (numită și hemoliza de șunt). LDH crește peste 40% (determinare prin electroforeză în agaroză).

Testul Schilling de eliminare urinară a vitaminei B_{12} marcată radioactiv este pozitiv.

Chimismul gastric. Aciditatea bazală stimulată este zero sau foarte scăzută. Aciditatea este însă prezentă în anemiile prin *carențe secundare prezența botriocefalului consumator de* B_{12}.

Examenul coproparazitologic poate să descopere în formele secundare, *prezența botriocefalului*.

Diagnosticul diferențial al anemiilor macrocitare, megaloblastice are în vedere *crizele de megaloblastoză din anemiile hemolitice corpusculare, anemia sideroacrestică* și *pancitopenia din aplazia medulară* unde nu există megalocitoză și megaloblastoză. Subliniem importanța în diferențiere a elementelor clinice, hematologice, digestive și neurologice caracteristice.

Evoluție, prognostic, complicații. În anemia Biermer tratată tardiv apare *mieloza funiculară* greu de influențat terapeutic și există posibilitatea *degenerării maligne a gastritei cronice anacide*. De aceea se recomandă examen fibroscopic la 3—6 luni. *Au prognostic rezervat* anemiile

Scanned with OKEN Scanner

macrocitare cauzate de citostatice, deoarece apar pe fondul unor boli neoplazice. Cu tratament pentru toată viața pot supraviețui timp îndelungat.

Tratamentul are ca obiective *precizarea cauzelor care au dus la carența unuia din factorii de maturație*. Se impune de asemenea un *diagnostic precoce*, înainte de instalarea mielozei funiculare.

Tratamentul se face cu vitamina B_{12} fiole de 50 și 1 000 de gama și acid folic drajeuri de 5 mg.

Conduita terapeutică. În carența de vitamina B_{12}, doza de atac este de 50—100 gama/zi, timp de 2 săptămîni. Se urmărește *criza reticulocitară* și *valoarea Hbg săptămînal*. Dacă apare *criza reticulocitară* și *Hbg crește*, doza de vitamină B_{12} se reduce la 1—2 fiole/săptămînă și se continuă pînă la refacerea cantității de Hbg. *Doza de întreținere, pentru tot restul vieții*, este 1—2 fiole/lună. În anemia Biermer tratamentul cu vitamină B_{12} este de substituție și trebuie respectat cu strictețe.

Dacă este prezentă *mieloza funiculară*, durata tratamentului cu vitamina B_{12} *este de* 4—5 *luni* și *nu se asociază acidul folic* care agravează leziunile neurologice.

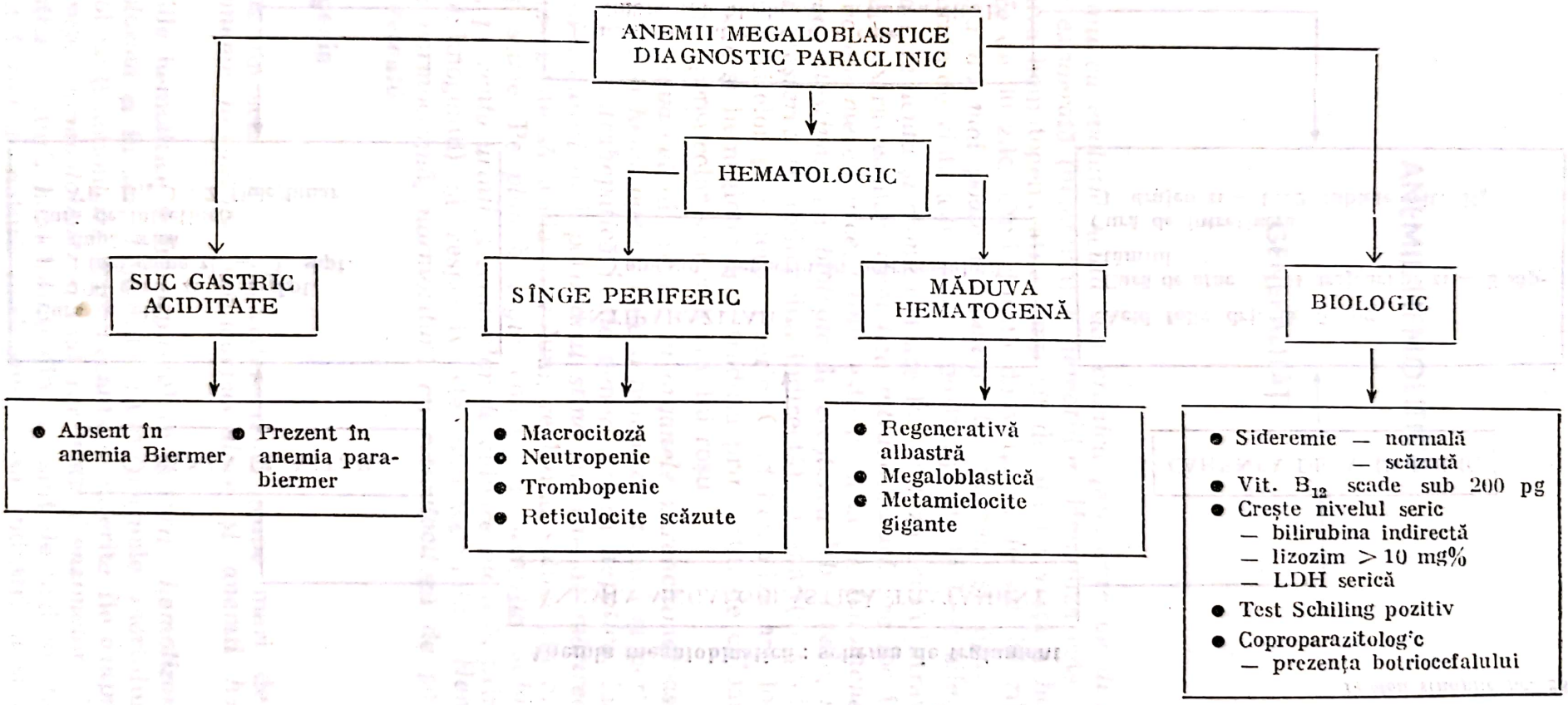
În *botriocefaloză* se face și tratament cu Niclosamid în doză unică de 2 g/zi sau Mepacrină în doză de 0,5 g/zi pentru distrugerea parazitului.

În *carența de acid folic, doza de atac* este de 3—4 drajeuri/zi, timp de 2 săptămîni, pînă apare *criza reticulocitară* și Hbg crește cu 0,5—1 g. Din acest moment doza se reduce la 1—2 drajeuri/zi pînă la refacerea cantității de Hbg. Se poate asocia și vitamina B_6, în doză de 1—2 tablete/zi.

Rezultatele terapeutice sînt benefice și apreciate pe *criterii hematologice și clinice*. Nu se uită controlul endoscopic al stomacului la 3—6 luni, în cazul anemiei Biermer. Tratamentul cu factori de maturație este temporar în carențele secundare arătate la condițiile etiologice. Numai în anemia Biermer tratamentul cu B_{12} este pentru tot restul vieții.

Scanned with OKEN Scanner

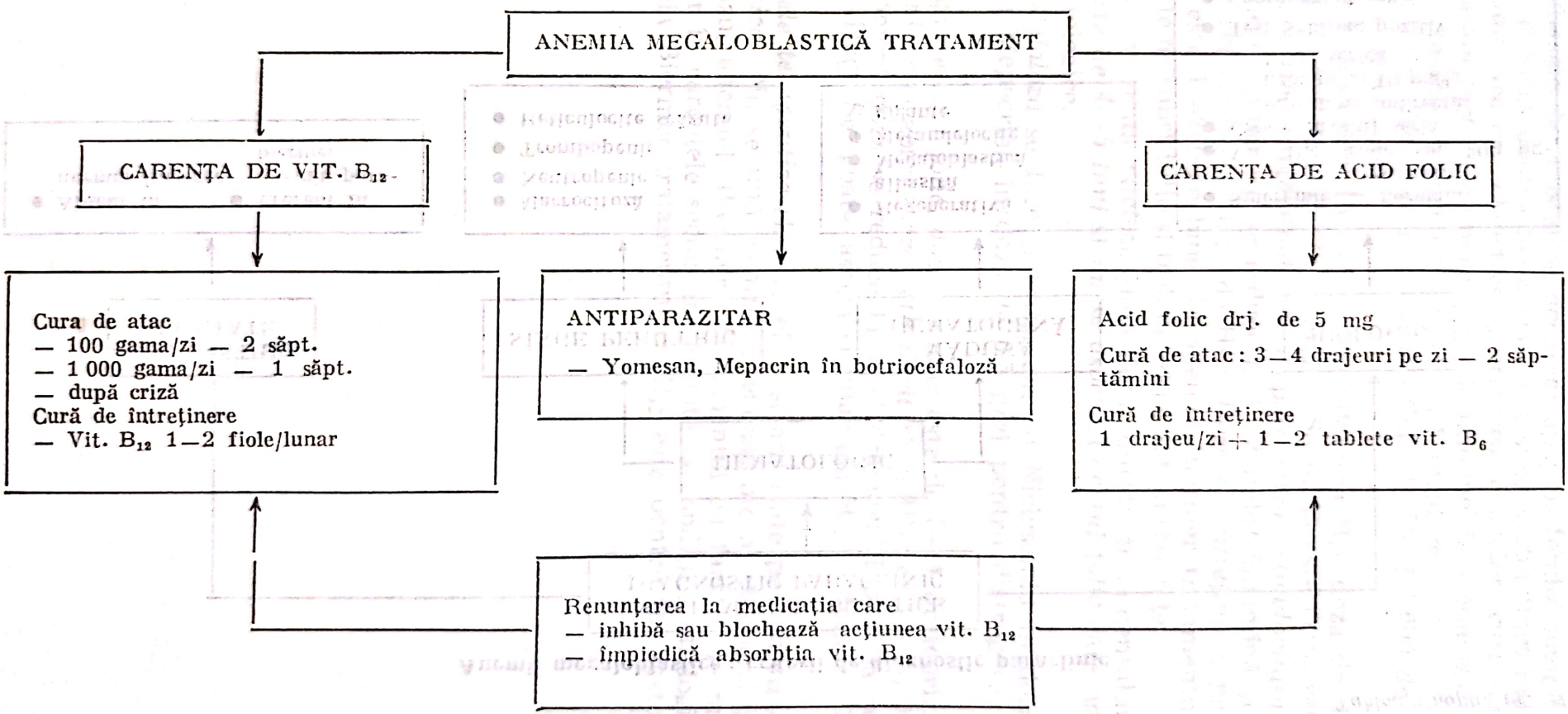
Anemii megaloblastice : criterii de diagnostic paraclinic



Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 28

Anemia megaloblastică : schema de tratament



ANEMII HEMOLITICE

GENERALITĂȚI

Definiție

Sînt *anemii cu evoluție acută sau cronică provocate de distrugerea prematură și exagerată* (hemoliza) *a hematiilor.* Hemoliza este compensată de măduva hematogenă atîta timp cît durata de viață a hematiilor este mai mare de 30 zile. Cînd durata de viață scade sub 30 zile (nivel critic), *măduva nu mai poate compensa distrugerea* și *apar semnele hemolizei.* Durata de viață a hematiilor poate ajunge la 1—2 zile.

Hemoliza este acută și cronică și are loc în faza acută intravascular, iar faza cronică extravascular. *Hemoliza intravasculară* are loc în *vasele renale* și în *vasele mezenterice. Clinic* este însoțită de *fenomene colicative renale sau intestinale* iar *biologic* de *creșterea Hb libere, scăderea haptoglobinei, creșterea BI* (bilirubina indirectă) cu apariția subicterului, creșterea reticulocitelor și a fierului seric. Cînd hemoliza are loc în vasele renale apare și hemoglobinuria, tradusă prin urini de culoarea băuturii răcoritoare „pepsi cola" sau ca a vinului roșu.

Hemoliza extravasculară are loc *în organele parenchimatoase : ficat, splină și în măduva hematogenă.* Este o hemoliză cronică și parțial compensată. *Hemoliza intrahepatică* poate genera *colica hepatică*, iar *hemoliza intrasplenică dureri în hipocondrul stîng* însoțite de *mărirea splinei* care după criză poate să scadă în volum, realizînd splina „în armonică" care crește și scade. Pe *plan biologic* constatăm *apariția subicterului, creșterea BI ; prezența urinii și scaunelor de culoare închisă,* prin creșterea Ubg (urobilinogenul) și respectiv stercobilinogenului. *Hemograma* arată *anemie normocromă, normocitară cu reticulocitoză de peste 30‰* și *sideremie crescută.*

Etiopatogenie

Se disting din acest punct de vedere două grupe mari de anemii hemolitice : *anemii hemolitice extracorpusculare și anemii hemolitice corpusculare.*

În anemiile hemolitice extracorpusculare *factorii hemolizanți sînt prezenți în plasmă și în ser,* hematiile fiind normale morfofuncțional. Factorii hemolizanți acționează prin mecanisme diferite fie *asupra membranei,* fie *asupra hemoglobinei* și mai rar *asupra enzimelor din citoplasma hematiei.* Factorii hemolizanți din ser sînt de mai multe feluri : *imunologici* și *toxici* de natură medicamentoasă, industrială și microbi-

Scanned with OKEN Scanner

ană. La aceştia se adaugă uneori şi *factori mecanici* reprezentaţi de proteze valvulare şi leziuni arteriolare.

Factorii imunologici care pot liza hematiile sînt *anticorpii îndreptaţi împotriva antigenelor din membrana hematiei.* Sînt *anticorpii la cald, la rece, hemolizinele bitermice* şi *izoanticorpii anti-Rh sau alloanticorpii anti-A şi anti-B* care apar în cursul sarcinii prin izoimunizare, după transfuzii repetate izogrup sau după transfuzii incompatibile în sistemul AOB. Aceşti anticorpi sînt consecinţa unui proces autoimun de tip II, cu apariţia de anticorpi citotoxici. Aceşti autoanticorpi se fixează pe hematie şi în prezenţa fracţiunilor C_3, C_4 ale complementului care sînt activate pe cale alternă, generează hemoliza prin modificări morfofuncţionale în membrana hematiei. Se produc perturbări biochimice în activitatea pompei de Na/K-ATP-ază.

Factorii toxici de origine medicamentoasă. Există o listă cu multe medicamente care induc hemoliza. Dintre acestea merită să fie reţinute următoarele grupe :

— *Dintre ANS* (antiinflamatoare nesteroidice) — Aspirina, Antipirina, Fenilbutazona, Fenacetina şi Piramidonul ;

— *Dintre antibiotice* şi *chimioterapice :* Penicilina, sulfamidele (antiinflamatoare, antidiabetice şi diuretice), Nitrofuranul şi Furazolidonul ;

— *Dintre antimalarice :* Chinina, Atebrina ;

— *Dintre antiaritmice :* Chinidina care are şi o puternică acţiune trombopenizantă ;

— *Dintre hipotensoare :* Metildopa.

Mecanismul prin care acţionează aceste droguri este *imunologic* sau *toxic. Mecanismul imunologic* este dovedit pentru Penicilină şi Metildopa, care *acţionează prin fixarea ca haptene de antigenele hematiei* care *sînt astfel înstrăinate.* Limfocitele B sensibilizate acţionează prin producerea de anticorpi citotoxici (reacţie hiperergică de tip II). *Mecanismul toxic* presupune *blocarea ATP-azei de membrană sau a enzimelor eritrocitare PK şi G-6-PDH* (vezi enzimopatii hemolitice). Blocarea activităţii enzimatice împietează asupra permeabilităţii membranei şi pompei de Na/K-ATP-ază.

Toxicele industriale. În industria chimică expunerea la anilină, benzen, cloraţi, fenilhidrazină, nitriţi, nitrobenzen, toluen, poate determina *anemie hemolitică extracorpusculară.* Aceste substanţe acţionează fie *pe sistemul enzimatic al hematiei,* modificînd activitatea pompei Na/K, fie *pe Hb pe care o transformă în S Hb sau M Hb* (sulf şi methemoglobină). În condiţii de hipoxie la nivelul capilarelor aceste hemoglobine instabile precipită uşor şi astfel hematiile sînt rapid hemolizate.

Toxinele microbiene. În stările *toxico-septice* provocate de *streptococcus viridans, stafilococ* sau infecţiile cu bacilii *perfrigens* sau *proteus,* aceste bacterii produc *fosfolipaze,* enzime care *alterează permeabilitatea membranei şi activitatea pompei de Na/K.* În aceste condiţii *hematiile sînt uşor lizate.* De asemenea *veninurile de şerpi* (cobră, viperă, şarpe cu clopoţei) sau de *păianjeni tropicali* conţin *fosfolipaze* care acţionează prin acelaşi mecanism.

Factorii mecanici duc la *distrugerea hematiilor în trei modalităţi.*

La bolnavii cu *proteze valvulare mecanice,* hematiile sînt strivite şi distruse. Este posibil ca din ghilotinarea lor să rezulte proteine denaturate care să genereze şi reacţii hiperergice de tip II (mecanism autoimun cu anticorpi citotoxici).

Scanned with OKEN Scanner

În anemiile hemolitice microangiopatice din boala Moschowitz, HTA malignă, eclampsie, uremie, unele boli de colagen (LED — lupus eritematos diseminat și PAN — periarterita nodoasă), hematiile și trombocitele sînt *distruse la nivelul arteriolelor și capilarelor*. Histologic se constată o hiperplazie a intimei arteriolare și depozite de fibrină în peretele capilarelor, procese care îngustează lumenul și favorizează „ghilotinarea" hematiilor și apariția de tromboze. Se crede că celulele endoteliale hiperplaziate produc cantități insuficiente de prostacicline vasodilatatoare și sporite de tromboxani care determină agregarea trombocitelor. Bolnavii prezintă pe lîngă semnele *bolii de bază*, semne de *anemie hemolitică* (cu reticulocitoză, sideremie și BI crescută), *trombopenie*, scăderea haptoglobinei și *creșterea PDF* (produși de degradare a fibrinei). Din acest motiv pot evolua spre CID (coagulopatie intravasculară diseminată).

În hemoglobinuria paroxistică de marș, boală întîlnită în trecut la soldații care mărșăluiau timp îndelungat, *hematiile erau distruse mecanic, în arteriole și capilare, prin contracția mușchilor*. De asemenea hematiile sînt distruse și în vasele de la nivelul plantelor. Criza de hemoliză se însoțește de dureri musculare, febră, hemoglobinurie, subicter (boală descrisă în antichitate la infanteriștii lui Alexandru Macedon).

În patogenia anemiilor hemolitice corpusculare, distrugerea prematură a hematiilor se datorește unor *defecte genetice* în *structura membranei, în sinteza cantitativă sau calitativă a globinei* sau a *echipamentului enzimatic* care asigură glicoliza anaerobă sau a enzimelor din suntul pentozofosfat care asigură producerea de NADPH și glutation redus.

Defectele genetice se datoresc unor *mutații punctiforme* sau *deleții* la *nivelul genelor care controlează sinteza proteinelor* care *intră în structura membranei, a globinei* și *enzimelor cu care sînt dotate hematiile.*

După modul *mendelian de transmitere* a defectelor genetice deosebim trei forme clinice :

1. *Forma homozigotă* în care *bolnavul moștenește gene anormale de la ambii părinți*. Purtătorii fac forme grave de anemie hemolitică însoțite de complicații care nu le permit supraviețuirea peste 25 de ani.

2. *Forme heterozigote duble* cînd *moștenesc 2 gene mutante care duc la sinteza a două hemoglobine anormale*, cum este de pildă asocierea de talasemie beta cu siclemie. Subiecții prezintă anemii severe sau moderate în raport cu procentul de hemoglobine anormale.

3. *Forme heterozigote simple* cînd *se moștenește numai o singură genă mutantă.* În această situație descendentul prezintă fie *starea la purtător*, fie o *formă ușoară de anemie* descoperită cu ajutorul hemogramei și a electroforezei Hb făcute în urma *anchetei familiale*.

Mecanismele hemolizei. În anemiile hemolitice corpusculare, *hematiile sînt ușor lizate* deoarece prin modificările în structura membranei, a globinei și echipamentului enzimatic se produc modificări în proprietățile morfologice, fizico-chimice și funcționale ale hematiilor.

Astfel în *ovalocitoză, sferocitoză, siclemie, talasemie, au loc modificări în proprietățile visco-elastice ale membranei eritrocitare*. Hematiile își schimbă *ușor forma* în condiții de hipoxie, *devin rigide*, sînt ușor distruse în capilare iar *în splină sînt fagocitate* și *distruse de către macrofage.*

Prin *alterările* în *structura membranei* și ale *echipamentului enzimatic* din glicoliza anaerobă se tulbură activitatea pompei de Na/K și se

Scanned with OKEN Scanner

modifică permeabilitatea membranei. Hematiile reţin astfel multă apă şi sare, se umflă şi sînt astfel uşor distruse în condiţii de hipoxie. În deficitul de enzime din şuntul pentozofosfat are loc oxidarea grupărilor — SH din structura proteinelor, hemoglobinei, din membrana hematiilor care devin fragile şi sînt hemolizate.

Prin *sinteza cantitativă sau calitativă de Hbg anormale, se modifică stabilitatea Hbg,* care *în condiţii de hipoxie se gelifică* determinînd *apariţia de microtromboze* care ne explică pe plan clinic *crizele vaso-ocluzive.* De asemenea, aceste hematii îşi modifică uşor forma, permeabilitatea şi elasticitatea membranei, sînt lezate în vase sau distruse de către macrofagele splinei.

Probleme de diagnostic

Recunoaşterea unei anemii hemolitice corpusculare se face pe baza *semnelor comune de anemie, a semnelor particulare de hemoliză* la care se adaugă *ancheta familială* şi *un examen hematologic complex.*

În ţara noastră *talasemia* este o boală de import genetic întîlnită mai ales în *Banat, Oltenia* şi *Dobrogea.* În asemenea situaţii trebuie făcută anchetă familială pentru depistarea purtătorilor de tară ereditară. *Sferocitoza,* anemie cu defect genetic în structura membranei, este întîlnită cel mai frecvent în ţara noastră.

Anemiile hemolitice întîlnite mai ales la noi sînt *extracorpusculare* şi ancheta etiologică trebuie să depisteze un *medicament sensibilizant,* dacă bolnavul lucrează în industria chimică cu *toxice hemolitice,* dacă a avut în trecutul apropiat *o viroză* sau suferă de o *boală autoimună* sau *limfoproliferativă.*

În zona *mediteraneană, Orientul Mijlociu,* în *Africa,* în *America de Sud şi la negrii din America de Nord, ancheta etiologică* trebuie să depisteze heterozigoţi în familiile bolnavilor. În aceste zone hemoglobinopatiile sînt destul de frecvente.

Diagnosticul hematologic are la dispoziţie o serie de teste care evidenţiază *hemoliza* şi altele care stabilesc *etiologia,* respectiv *cauza hemolizei.*

Testele care probează hemoliza sînt acelea care *pun în evidenţă produşii rezultaţi din distrugerea exagerată a hematiilor:* creşterea *sideremiei* (*excepţie HPN* — hemoglobinuria paroxistică nocturnă), *creşterea hemoglobinei libere, creşterea BI.* În schimb *scade haptoglobina, scade hemopexina, scade durata de viaţă a hematiilor sub 20 zile* (test efectuat cu hematii marcate cu Cr^{51} sau Fe^{59}). Se mai adaugă *teste care controlează rezistenţa hematiilor la soluţii saline, izotone* sau *acide.*

Testele care stabilesc cauza hemolizei sînt diferite în cazul anemiilor extracorpusculare sau a celor corpusculare.

În *anemiile hemolitice extracorpusculare autoimune* apelăm la *testul Coombs, dozarea crioglobulinelor* sau la *proba Donath-Landsteiner.*

Testul Coombs direct controlează *liza hematiilor* bolnave care au fost spălate şi apoi puse în contact cu serul Coombs care conţine antiglobuline de tip IgG, IgA sau IgM.

Testul Coombs indirect decelează *anticorpii liberi* din plasma bolnavului. *Hematiile* de la un martor *sănătos sînt lizate* dacă sînt puse în contact cu *plasma bolnavului.* În anemiile hemolitice cu anticorpii la rece se cercetează şi *crioglobulinele,* mai ales dacă bolnavii au şi fenomene Raynaud care apar după expunere la frig.

Scanned with OKEN Scanner

În HPN se practică *testul Ham* cu *ser acidifiat* și *testul Dacie*, cu anticorpi, care în prezența complementului, determină liza hematiilor.

Testul Donath-Landsteiner pune în evidență *anticorpii* cu caracter *bifazic*, care sînt anticorpi de tip IgG întîlniți în HPF. Liza hematiilor are loc în doi timpi. În primul timp anticorpii se fixează pe hematii la temperatura de 4 pînă la 10 grade și la 37 grade, după fixarea complementului, produc liza hematiilor.

În *talasemie*, în hemoglobinozele S, C, D, E, O și alte hemoglobinoze, se practică electroforeza hemoglobinei care pune în evidență *hemoglobinele anormale*.

Testul de siclizare se practică pe lamă sau prin tratarea hematiilor bolnave cu o soluție de 2% de metabisulfit, care este un agent reductor. După 24 ore apar hematii în formă de seceră.

În *anemiile hemolitice prin deficite enzimatice* se face dozarea și spectrofotometria PK și G 6 PDH (principalele enzime deficitare în anemiile hemolitice corpusculare).

Studiul sîngelui periferic. Frotiul sangvin ne ajută să decelăm *anomalii de formă*: sferocite, ovalocite, stomatocite, eliptocite, hematii în semn de tras la țintă, în pălărie mexicană, în seceră și acantocitele sau echinocitele (din unele ciroze hepatice).

Pe o lamă colorată cu May-Grünwald-Giemsa se pot decela *corpusculii Jolly*, *inelele Cabot* și *corpusculii Heintz*.

Corpusculii Jolly apar ca incluziuni sferice de *culoare albastră sau purpurie* și reprezintă resturi nucleare. Apar în anemiile hemolitice acute, talasemie și în anemia Biermer.

Inelele Cabot care sînt resturi de membrană nucleară apar ca *filamente roșii, purpurii*, descriind uneori cifra opt.

Corpusculii Heintz de culoare purpurie, de formă rotundă, ovală, situați în apropierea membranei reprezintă precipitate de Hbg anormală. Se pun în evidență cu coloranți vitali. Apar în hemoglobinoze dar și în deficitul de G 6 PDH.

Alte trăsături hematologice. În raport cu indicii eritrocitari și aspectul măduvei hematogene, anemiile hemolitice sînt *normocrome, normocitare*, cu *măduvă regenerativă* și *eritropoieză ineficace*.

În *talasemie* și *HPN* anemia este *hipocromă, microcitară*. *Sideremia* scăzută este caracteristică HPN. În *anemiile hemolitice* însoțite de *carențe de folați* și *vitamina* B_{12}, anemia poate îmbrăca un caracter *macrocitar*, iar în măduvă se pot observa *megaloblaști*.

Pancitopenia apare în anemiile hemolitice însoțite de *crize trecătoare* de *aplazie medulară* sau este secundară *hipersplenismului*.

Scanned with OKEN Scanner

ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE (AHAI)

Definiție

Sînt *anemii hemolitice extracorpusculare provocate de prezența în plasmă a anticorpilor antihematie*. Acești anticorpi sînt formați din IgG sau IgM dirijați împotriva antigenelor Rh, Ii și P din membrana hematiei. Sînt expresia unor reacții imune de *tip II, provocate de anticorpi citotoxici*.

Acești anticorpi sînt puși în evidență cu *testul Coombs* și după temperatura la care se pot decela în condiții de laborator, *sînt anticorpi la cald și anticorpi la rece*. De aici și numele anemiilor hemolitice autoimune cu anticorpi la cald sau la rece.

Clasificare

I. *Anemii hemolitice cu anticorpi la cald*, decelați la temperatura de 37°. Sînt anticorpi dirijați împotriva *antigenelor Rh* din membrana hematiei și aparțin clasei de IgG 1 și IgG 3. Sînt anticorpi *monoclonali*, produși de stimularea imună a unei singure clone de limfocite B antigen-reactive sensibilizate în mod patologic.

II. *Anemii hemolitice cu anticorpi la rece*, depistați în laborator la temperatura de +4°C, sînt anticorpi de tip IgM, dirijați împotriva *antigenelor Ii* din membrana hematiei. Sînt hemolizine sau aglutinine care se fixează pe hematii la +4°C și produc hemoliza la cald. La 30°C fixează fracțiunea C_3 și are loc liza hematiei. Sînt mono- și policlonali. Cînd sînt policlonali anemia se cronicizează avînd puține șanse de vindecare.

Tot *hemolizine cu caracter bitermic* sînt și anticorpii de tip *Donath Landsteiner* din hemoglobinuria paroxistică *à frigore* (HPF) îndreptați împotriva *antigenelor P* din membrana hematiei.

Etiopatogenie

Din acest punct de vedere se descriu 2 forme : *idiopatică și secundară. În forma idiopatică* (AHAI) *ancheta* etiologică nu decelează un agent sensibilizant sau o boală care să declanșeze reacția hiperimună. În *formele secundare* reacția *hiperimună de tip II* este declanșată de unele medicamente, toxice industriale, de antigene virale sau apar în cadrul unor boli autoimune ori limfoproliferative maligne. Medicamentele sensibilizante și toxicele industriale au fost arătate la capitolul generalități referitoare la mecanismele hemolizei.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile virale după care pot să apară anemiile hemolitice autoimune sînt *pneumoniile virale, mononucleoza infecțioasă, gripa, varicela, rubeola, parotidita epidemică* și *Zona Zoster.*

Bolile autoimune în cadrul cărora poate să apară anemia hemolitică autoimună sînt *bolile de colagen* (în special LED), *hepatită cronică activă, ciroza hepatică postvirală, tireotoxicoza* și *mixedemul.*

Bolile maligne însoțite uneori și de hemoliză prin autoanticorpi sînt *limfoamele maligne* și *boala Waldenström.*

Incidența. *Forma idiopatică* cu anticorpi de *tip IgG* se întîlnește mai *des la femei,* iar forma idiopatică cu *anticorpi* de tip *IgM la bărbați.* Formele secundare se întîlnesc în proporție egală la ambele sexe.

Tablou clinic

În formele idiopatice bolnavul prezintă pe lîngă *semnele comune* oricărei anemii și unele *trăsături particulare* care atrag atenția asupra unei *hemolize autoimune.*

Bolnavii pot prezenta *crize de hemoliză intravasculară și splenomegalie de gradul I.* În anemiile cu *anticorpi la rece,* bolnavii prezintă după expunere la frig *fenomene Raynaud,* urmate apoi de *crize hemolitice tipice.*

În formele secundare, semnele de hemoliză apar *după o boală virală,* folosirea unor *medicamente sensibilizante,* după *expunerea la toxice industriale* sau *în cadrul bolilor autoimune sau neoplazice menționate.* Ne ajută la diagnostic, *ancheta etiologică, tabloul clinic al bolii autoimune sau neoplazice.* Pentru hemoliză pledează *subicterul, reticulocitoza* mai mare de 30%, BI crescută și semnele clinice ale unei *crize hemolitice* intra- sau extravasculare.

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine are în vedere *semnele clinice, biologice, hematologice* și *imunologice de hemoliză :* crizele de hemoliză însoțite de subicter, creșterea BI serice, a sideremiei, reticulocitoza, testul Coombs pozitiv și prezența crioglobulinelor asigură diagnosticul.

Diagnosticul diferențial are în vedere *alte anemii hemolitice extracorpusculare* arătate la capitolul generalități. Sînt și situații dificile de anemii hemolitice autoimune, *cu test Coombs negativ.* În aceste împrejurări anticorpii se găsesc în cantități mici și sînt puși în evidență prin teste de mare sensibilitate cum sînt dozările *radioimunochimice* de autoanticorpi și testul de *consum antiglobulinic.*

O altă situație dificilă ne apare cînd *testul Coombs* este *fals pozitiv.* În asemenea situații fie serul Coombs este impur (conține mai mulți anticorpi), fie serul bolnavilor este contaminat cu bacterii. Deci un test *Coombs pozitiv nu pledează pentru hemoliză cînd sînt absente alte semne clinice, biologice și hematologice probante pentru diagnosticul de hemoliză.*

Evoluție, complicații și prognostic

Sînt diferite și condiționate de forma etiopatogenică. Astfel, *formele idiopatice* cu IgG sau *secundare* unor boli virale, sensibilizări la medicamente și toxice industriale, *se pot vindeca.* În schimb *formele idiopatice*

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 29

ANEMII HEMOLITICE AUTOIMUNE

ETIOPATOGENIE

- Anticorpi antiantigenele membranei eritrocitare
  - anticorpi la cald, anti Rh care aparţin IgG_1 şi IgG_3
  - anticorpi la rece (împotriva antigenelor Ii), care aparţin IgG sau IgM
  - anticorpi antiantigene P
  - hemolizine bitermice care aparţin IgG
- Forme idiopatice
- Forme secundare
  - infecţii virale (virus Eaton, Epstein-Barr, virus gripal, rujeolic, varicelă herpes Zoster
  - boli autoimune (LED, hepatică cronică, ciroză hepatică, tiroidită, mixedem)
  - limfoame maligne (LLC, limfom Hodgkin, non Hodgkin)

TABLOU CLINIC

- Semne comune de anemie
- Semne particulare de hemoliză
  - crize hemolitice
  - subicter
  - splenomegalie
  - fenomene Raynaud
- În formele secundare asociază semnele clinice ale bolii de bază
- Test Coombs direct şi indirect poziiv
  - reticulocite peste 40%; sideremie crescută
  - bilirubină indirectă crescută
  - crioglobuline

TRATAMENT

- Obiective
  - combate criza de hemoliză acută şi cronică
  - combate procesul autoimun
- Mijloace terapeutice
  - transfuzii de sînge izogrup, izoRh
  - hemisuccinat de hidrocortizon
  - prednison
  - splenectomie
  - citostatice (ciclofosfamidă, Imuran)
- Conduita terapeutică
  - în formele idiopatice spitalizare, perfuzii cu glucoză şi hemisuccinat de hidrocortizon, prednison „în palier" splenectomie dacă nu răspunde la prednison
  - în lipsă de răspuns la prednison şi splenectomie se recurge la citostatice
- În formele secundare — prednison + + tratamentul bolii de bază
- Rezultate bune în formele idiopatice, modeste în cele secundare, dependente de boala primară

Scanned with OKEN Scanner

cu *anticorpi la rece*, de tip IgM care *nu răspund la terapia actuală*, fac reșute și *se cronicizează*.

În *formele secundare* unor boli *autoimune* sau *neoplazice* se înțelege că *evoluția și prognosticul sînt condiționate de boala de bază* (limfomul malign sau boala Waldenström).

Tratamentul are ca obiective *combaterea anemiei, a crizei hemolitice* și *a procesului autoimun. Mijloacele terapeutice* sînt *transfuziile izogrup de masă eritrocitară, HHC, Prednisonul, citostaticele* și la *nevoie exsangvinotransfuzia* sau *plasmaferaza. Splenectomia* este o metodă chirurgicală, de îndepărtare a „ucigașului", a splinei hiperfagice și/sau producătoare de anticorpi (hipersplenism autoimun).

Conduita terapeutică. Se începe tratamentul cu Prednison în doză de 1 mg/kg corp, doza medie fiind de 80 mg pe zi. Se reduce în palier pînă la o doză minimă eficientă de 10—15 mg, dată zilnic sau la două zile, pînă cînd se obține vindecarea. Durata medie a tratamentului în vederea vindecării este de 6—8 luni. *Dacă nu se obține vindecare* sau dacă pentru stăpînirea hemolizei sînt necesare *doze mari* de corticoizi însoțite de *efectele iatrogene* cunoscute, se recurge *la splenectomie.*

După splenectomie cam 50% din bolnavi se vindecă iar restul necesită tratament *imunodepresor* cu Imuran sau Ciclofosfamidă în dozele cunoscute.

În anemiile hemolitice provocate de medicamente sau toxice industriale se obține vindecarea prin *renunțarea la medicamente* sau *schimbarea locului de muncă.* Rar este nevoie să apelăm la Prednison și *foarte rar la splenectomie* pentru a obține vindecarea în asemenea cazuri.

În bolile autoimune și *neoplazice* pe lîngă tratamentul bolii de bază apelăm la Prednison după conduita cunoscută.

Rezultatele tratamentului se apreciază în dinamică pe criterii clinice, biologice și hematologice. *Vindecarea* se obține în *formele idiopatice* cu IgG la cald, prin *corticoterapie* și/sau *splenectomie.* Sînt rare situațiile în care după splenectomie recurgem la imunodepresie cu bune rezultate, uneori chiar vindecări. *În bolile autoimune și neoplazice*, anemia răspunde moderat la Prednison, din cauza bolii de bază cît și a tratamentului cu citostatice (aplicat în aceste boli) care este mielodepresor.

Scanned with OKEN Scanner

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ A FRIGORE

Definiție

Este o anemie hemolitică autoimună provocată de *prezența în plasmă a unor hemolizine cu caracter bifazic*. Aceste hemolizine se fixează pe hematii la temperaturi joase de +4, +10° iar la temperaturi de peste 30° fixează fracțiunile C^3, C^4, moment în care se produce hemoliza. Hemolizinele sînt *anticorpi de tip IgG îndreptați împotriva antigenelor P din membrana hematiei*.

Incidența și prevalența. Este o boală rară cu frecvență egală pe sexe.

Etiopatogenie

Se descriu două forme. *Una idiopatică* în care nu se decelează un factor declanșator și alta *secundară* în care există o sensibilizare față de antigene virale și mai ales luetice. Anemia apare după pneumonii virale cu virus gripal, paragripal, sincițial, după pneumonii cu micoplasme, după parotidite epidemice sau zona Zoster. Primele cazuri de îmbolnăvire s-au descris la bolnavi care sufereau de lues.

Tablou clinic

Bolnavii sînt anemici și prezintă *semnele comune* ale unei anemii, la care se adaugă *semnele hemolizei intravasculare*. Bolnavii prezintă, *după expunerea la frig, crize de hemoliză intravasculară*. De obicei se prezintă pentru o *colică renală* sau *intestinală febrilă*, însoțită *de frison*, și urmată de *subicter* și *urini colorate* ca „pepsi-cola". Unii bolnavi prezintă și fenomene vasomotorii de *tip Raynaud* sau *acrocianoză* după expunere la frig. Ancheta etiologică trebuie să scoată în evidență o boală virală sau o infecție luetică cu VDRL pozitiv.

La examenul fizic se constată *sensibilitatea lojelor renale, a abdomenului, subicter* și *o splenomegalie de gradul I care* poate *să crească temporar* în cursul *crizelor de hemoliză intrasplenică*.

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine. Hemoliza este confirmată de creșterea BI (bilirubină indirectă) a Ubg (urobilinogen) în urină, a reticulocitelor și sideremiei. Scade haptoglobina și hemopexina. Pentru diagnosticul etiologic se recurge la *testul Donath Landsteiner*. Uneori complementul seric

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 30

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ A FRIGORE (HPF)

ETIOPATOGENIE

- HPF postvirală sau postinfecție luetică
  - — Atc anti Atg P
- Forme secundare:
  - — apar după pneumonii cu virus gripal, paragripal, sincițial, cu micoplasme, zona Zoster și urlian
- Forme idiopatice
  - — anamneza și examenul clinic nu decelează diagnosticul etiologic

CLINIC ȘI PARACLINIC

- Semne comune de anemie
- Semne particulare de hemoliză declanșate de:
  - — expunere la frig
  - — infecție virală sau cu micoplasme
  - — colici febrile cu icter și hemoglobinurie
  - — cresc B.I., reticulocitele, sideremia
  - — loje renale sensibile ,splenomegalie, subicter
- Test caracrteristic Donath Landsteiner, VDRL pozitiv în lues

TRATAMENT

- Obiective — combate procesul autoimun criza hemolitică și corectează anemia
- Mijloace — Prednison, splenectomie, Penicilină
  - — Prednison după metoda „în palier"
  - — Penicilină în caz de lues
  - — Splenectomie dacă terapia cu Prednison este ineficace

Scanned with OKEN Scanner

poate fi scăzut în timpul crizei hemolitice. Anemia este normocromă, normocitară. Trebuie efectuată și reacția VDRL, pentru a exclude sau confirma prezența infecției luetice.

Diagnosticul diferențial are în vedere *anemiile hemolitice autoimune cu test Coombs pozitiv*. Intră în discuție și HPN (hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

Evoluție, prognostic, complicații

Evoluția și prognosticul *sînt favorabile* cu mijloacele terapeutice actuale. Rar anemia se poate croniciza. În evoluție, pot să apară crize de hemoliză acută care se pot complica cu șoc hemolitic. În caz de cronicizare poate să apară litiaza biliară sau fenomenele de hemocromatoză secundară.

Tratament

Are ca obiective combaterea procesului autoimun atît în formele idiopatice cît și în cele secundare unor infecții virale. **Ca mijloace terapeutice** în formele idiopatice cît și în cele secundare unor infecții ne stau la dispoziție *Prednisonul* și *splenectomia* iar în cazul *infecției luetice* se aplică tratamentul adecvat cu *Penicilină*.

Conduita terapeutică. Se începe tratamentul cu *Prednison* după *metoda în palier*, începînd cu 60—80 mg/zi. Durata tratamentului este de 4—8 luni cu bune rezultate. Dacă nu se obțin rezultate se recurge la *splenectomie* care aduce vindecarea.

Rezultatele tratamentului se apreciază pe *elemente clinice și hematologice*, care în dinamică arată dispariția simptomelor și semnelor de hemoliză și corectarea anemiei dovedită de reticulocite, sideremie, Hbg, Ht, bilirubină care se normalizează și test Coombs care se negativează.

Scanned with OKEN Scanner

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (HPN)

Definiție

HPN face parte împreună cu anemia cu *acanthocite (echinocite)* din *anemiile hemolitice cu defecte cîștigate în structura membranei.* Este cauzată de un deficit în sinteza unei proteine reglatoare care intră în structura membranei și asigură rezistența hematiilor față de C_3b. *În lipsa D.A.F.* (decay accelerating factor — *proteina regulatoare sau accelerătoare de membrană) hematiile sînt foarte sensibile la acțiunea litică* a C_3b. Acest defect este provocat de *mutații somatice în celulele progenitoare din seria mieloeritrocitară.*

Boala descrisă de Marchiafava Micheli a primit denumirea de HPN deoarece bolnavii făceau crizele de hemoliză în timpul nopții.

Incidența și prevalența. Este o boală foarte rară, întîlnită la vîrsta tînără, între 20 — 45 ani, fără predispoziție pentru sex, rasă sau familie.

Etiopatogenie

Sensibilitatea exagerată a hematiilor, față de acțiunea litică a *C_3b și properdinei* se datorește lipsei *D.A.F.*, această *proteină regulatoare* care transformă C_3b activ în C_3b inactiv, deci inactivează C_3b. În *prezența properdinei, C_3b* produce *perturbări în activitatea pompei Na/K ATP-ază.* Hematia reține mult Na și apă, se „umflă și crapă", fiind lizată.

Studii *de ferochinetică* privind *durata de viață a hematiilor* au pus în evidență *trei populații de hematii:* cu durata de viață *normală, moderat scăzută sau foarte scăzută.* Deci o parte din hematii sînt *foarte sensibile, unele moderat sensibile* și altele *rezistente la acțiunea litică a C_3b activ.*

Deficitul în proteina reglatoare interesează și *membrana granulocitelor* și *a trombocitelor* dar *nu afectează limfocitele.* Granulocitele prezintă și deficite în *concentrația fosfatazei alcaline leucocitare.* Așa se explică *scăderea capacității de fagocitoză și sensibilitatea bolnavilor față de infecții bacteriene și virale.*

Deficitul în sinteza proteinei reglatoare de membrană s-ar datora unor *mutații somatice induse de virusuri, bacterii* sau *substanțe chimice* asupra *anumitor celule progenitoare din C.F.U.* (clone formatoare de unități celulare), *eritrocitare, granulocitare și plachetare,* cruțînd seria limfocitară. Aceste *mutații somatice* induse de factorii exogeni (nu de gene mutante ereditare) explică apariția unor populații celulare cu *grade diferite de sensibilitate față de acțiunea litică a C_3b și properdină.*

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 31

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (HPN)

ETIOPATOGENIE

- Boală foarte rară cauzată de un deficit cîştigat în sinteza de proteine reglatoare de membrană — D.A.F. care inactivează C_3b
  - — C_3b şi properdina blochează pompa Na/K
  - — hematia este lizată prin osmoză
  - — deficitul în DAF apare şi la o parte din granulocite şi trombocite
  - — apar populaţii de hematii neutrofile şi trombocite cu grade diferite de rezistenţă faţă de C_3b şi properdină
- Deficitul în DAF — cauzat de mutaţii în genele CFU şi sînt induse de virusuri, bacterii sau substanţe chimice (medicamente, toxice, industriale)

DIAGNOSTIC CLINIC ŞI PARACLINIC

- Semne comune de anemie — paliditate, palpitaţii, dispnee de efort, ameţeli, cefalee, lipotimii
- Semne de hemoliză — colici febrile cu icter, hemoglobinurie, declanşate de infecţii virale, transfuzii compatibile, tratament cu fier, heparină
- Crize vasoocluzive care duc la tromboflebite, tromboză de vene suprahepatice, portale, mezenterice
- Infecţiile urinare repetate şi infarctele renale duc la IRC
- Teste de laborator
  - — testul Ham-Dacie, testul de sucroză;
  - — FAL, Acetilcolinesterază scăzute
  - — pancitopenie, siderurie permanentă

TRATAMENT

- Obiective: combate hemoliza, trombozele, infecţiile intercurente, trombozele venoase, previne IRC
- Mijloace şi conduită
  - — hemoliză — transfuzii de hematii spălate izogrup, plus HHC
  - — trombozele — Dipiridamol, Aspirină, Trombostop şi NU Heparină
  - — stimularea măduvei hematogene — Testosteron, Oximetalon, Anapolon, Prednison, la nevoie transplant medular
  - — splenectomia este ineficace
- Rezultate — ameliorare clinică şi hematologică trecătoare

Scanned with OKEN Scanner

Nu se cunoaște *mecanismul* prin care *aceste mutații somatice* provocate de factori externi, se *manifestă la nivelul fenotipului.* De menționat că anomaliile hematologice caracteristice HPN se întîlnesc și la o parte din bolnavii cu anemie *aplastică și mielofibroză.*

Tablou clinic

Bolnavii prezintă semnele comune unei anemii cronice pe fondul cărora apar *crize de hemoliză, crize vasooclu*zive *sau tromboze venoase* în venele periferice, venele suprahepatice, portale, mezenterice și cerebrale.

Trombozele se produc prin agregarea trombocitelor în prezența C_3b. Din cauza *trombopeniei de consum* pot să apară și hemoragii digestive sau sîngerări cutaneomucoase.

Leucopenia și deficitul în fagocitoză explică frecvența infecțiilor pulmonare și renale. *Trombozele și infecțiile intercurente sînt grave și duc la moarte.*

Infecțiile intercurente, transfuziile compatibile, tratamentul cu fier sau heparină provoacă la acești bolnavi crize de hemoliză. Aceste trăsături patogenice, clinice și terapeutice au determinat ca HPN să fie denumită în literatura medicală anglo-saxonă „marele impostor hematologic".

Diagnostic

Diagnosticul hematologic. Este o anemie normocitară, normocromă, cu Hb sub 7 g%, Ht sub 30%. Este singura anemie hemolitică *sideropenică* deoarece fierul se pierde permanent pe cale urinară. *Sideruria este permanentă iar hemoglobinuria intermitentă.*

HPN evoluează cu *pancitopenie*, hemograma decelează *anemie, leucopenie și trombopenie. F.A.L. și acetilocolinesteraza eritrocitară* sînt scăzute. *Ferochinetica* descoperă *trei populații* de hematii cu durata de viață variabilă.

Testul Ham-Dacie este semnificativ. Hematiile bolnave, incubate în ser (propriu sau străin), compatibil și acidifiat sînt hemolizate.

Testul de hemoliză la sucroză. Hematiile bolnave incubate într-o *soluție slabă de sucroză* sînt lizate, zahărul favorizînd fixarea C_3b pe membrana hematiei.

Diagnosticul diferențial are în vedere anemiile hemolitice congenitale : *sferocitoza, talasemia, siclemia, hemoblobinuria paroxistică à frigore și aplazia medulară.* Se vor sublinia trăsăturile esențiale care le departajează.

Acantocitoza este o anemie hemolitică cu defect cîștigat în structura membranei, fiind o formă clinică particulară de *ciroză* cu *hiperlipemie* și *acantocitoză.* Ficatul cirotic sintetizează o *lipoproteină anormală* care transportă *cantități mari de colesterol liber și fosfolipide.* Această *lipoproteină* reprezintă *sursa de lipide necesare membranei eritrocitare.* În general, între membranele celulare și lipoproteinele transportoare are loc un schimb permanent, o reînnoire zilnică a lipidelor de membrană. Hematia reține o cantitate de colesterol liber, care modifică structura, forma, rezistența și permeabilitatea membranei. Hematia prezintă o serie de

Scanned with OKEN Scanner

prelungiri sub formă de spini și a fost comparată cu *fructele de acant* (familia acanthacee) sau *echinodermele* marine care prezintă *țepi*. De aici și *numele de acanthocite sau echinocite*.

Evoluție, prognostic, complicații

Bolnavii *nu trăiesc mai mult de 10 — 20 ani*. Mor prin *infecții intercurente* sau prin *tromboze venoase* în teritoriul *suprahepatic, portal, mezenteric sau cerebral*. Unii pot ajunge *la IRC* (insuficiență renală cronică) la care contribuie depunerea *fierului în rinichi*, și *infecțiile urinare repetate*.

Tratament

Tratamentul are ca obiective *combaterea hemolizei*, a *trombozelor*, *infecțiilor intercurente* și *stimularea măduvei hematogene*.

Crizele de hemoliză pot fi stăpînite cu *transfuzii de hematii spălate*, *izogrup, izo Rh* în asociație cu *hemisuccinat de hidrocortizon*. *Sîngele integral, heparina și fierul agravează hemoliza*.

Trombozele venoase sînt greu de influențat prin *Dipiridamol, Aspirină și Trombostop*.

Stimularea măduvei se poate face cu *Testosteron, Oximetalon* și *Prednison*. *Transplantul allogen de măduvă* de la donatori identici în sistemul HLA poate *aduce beneficii*.

Splenectomia și *perfuziile cu dextran* nu sînt eficiente în HPN.

Rezultatele terapeutice sînt apreciate pe date clinice și hematologice care atestă ameliorări trecătoare

ANEMII HEMOLITICE CORPUSCULARE CONGENITALE

Sînt un grup heterogen de anemii hemolitice cu defecte genetice în structura membranei, în sinteza cantitativă sau calitativă a hemoglobinei sau cu deficite enzimatice.

Clasificarea anemiilor hemolitice corpusculare :

1. *Anemii cu defecte de membrană*
   - Sferocitoza
   - Eliptocitoza
   - Stomatocitoza
   - Piropoichilocitoza

2. *Anemii cu deficite în sinteza Hbg*

A. *Deficite cantitative*
   - Beta-talasemie
   - Alfa-talasemie

B. *Deficite calitative*
   - Siclemia
   - Hemoglobinozele C, D, E, O, P mai frecvente
   - Cu hemoglobine instabile, hemoglobine cu afinitate crescută sau scăzută față de O_2

3. *Anemii cu deficite enzimatice*

A. *Deficite enzimatice în glicoliza aerobă*
   - Piruvatkinaza
   - Hexokinaza
   - Fosfofructokinaza
   - Glucozofosfatizomeraza
   - Triozofosfatizomeraza

B. *Deficiențe enzimatice în șuntul pentozofosfat*
   - Glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G 6 PDH)
   - Glutationoxidaza
   - Glutationreductaza
   - Glutationsintetaza

SFEROCITOZA EREDITARĂ

Definiție

Este prototipul anemiilor hemolitice congenitale cu defecte în structura membranei. Este o anemie hemolitică caracterizată prin fragilitatea osmotică, datorată unui defect în structura spectrinei. Se transmite autosomal dominant și mai rar recesiv.

Noutăți în structura membranei eritrocitare

Membranele celulare au un rol important în viața celulelor asigurînd intrările substanțelor nutritive — oxigen, glucoză, acizi grași, aminoacizi, apă și săruri —, necesare proceselor anabolice și catabolice care au loc în organitele din citoplasma celulelor.

Totodată membranele celulare *asigură ieșirea* (eliminarea) substanțelor rezultate din catabolismul celular : CO_2, H^+, *acid lactic, ioni de sulfați și ioni de fosfați.*

În raport cu *specializarea și diferențierea,* o serie de celule produc substanțe necesare organismului, pe care le varsă direct în sînge — *al-*

Scanned with OKEN Scanner

bumine, globuline, lipoproteine, hormoni, mediatori chimici de natură lipidică sau protidică.

Membranele celulare au o structură complexă, greu de imaginat, dacă avem în vedere dimensiunile lor submicronice cuprinse între 75±25 Å.

Membrana hematiei este astăzi destul de cunoscută fiind formată din două *straturi de fosfolipide* care interacționează cu *două straturi de natură proteică*. Aceste straturi sînt străbătute de *microcanale transmembranare* cu structură proteică. Ele sînt prevăzute la capătul periferic cu niște microclapete care oficiază închiderea și deschiderea lor (fig. 30).

La periferia membranei se găsesc circa *1 milion de pori* care reprezintă deschiderea la exteriorul hematiei a canalelor transmembranare. Aceste canale asigură *schimbul pasiv de apă* și *anioni* și *schimbul activ de Na și K*. Schimbul activ se face prin *mecanism de pompă*, sursa de energie a pompei fiind *ATP-aza de Na și K*, aflată în membrana hematiei.

Tot la periferie membrana hematiei prezintă *receptori* și *antigene glicoproteice*, care au permis identificarea grupelor sangvine.

Stratul bipolar de lipide (membrana lipidică) cu grupări hidrofile și hidrofobe este un amestec complex de fosfolipide, colesterol neesterificat și glicolipide. *În partea externă* a stratului lipidic sînt aranjate asimetric *fosfatidilcoline* și *siringomieline*, iar în partea internă sînt dispuse *fosfatidilserinele, fosfatidiletanolaminele* și *fosfatidilinozitolii*. Mecanismul de aranjare structurală micromoleculară a acestor fosfolipide este puțin cunoscut. De notat că lipidele membranare au un rol important în fiziologia hematiei deoarece sînt reînnoite tot la 48 — 72 de ore sub influența priruvatkinazei, enzimă citoplasmatică. De asemenea, membrana lipoproteică mai conține și *ATP-ază de membrană* cu rol în *activitatea pompei de Na/K*.

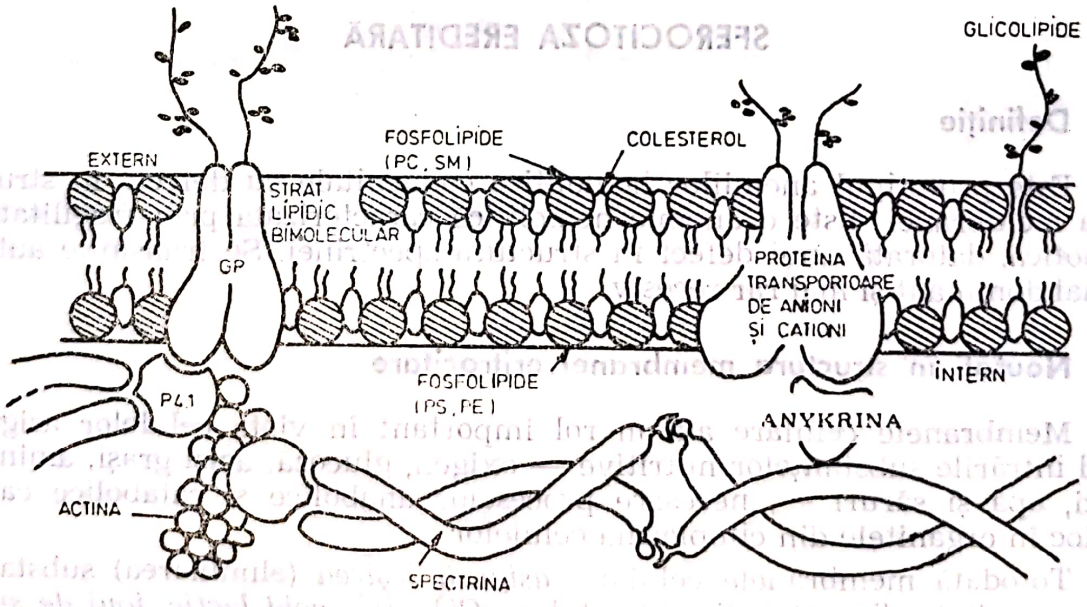


Fig. 30. Structura ultramicroscopică a membranei hematiei (după Harrison — modificat) :
PC — fosfatidilcolina ; SM — sfingomielina ; PE — fosfatidiletanolamina ; PS — fosfatidilserina ; GP — glicoproteine

Membrana proteică conține 10—15 proteine majore și nenumărate proteine minore care alcătuiesc *stratul periferic și scheletic al membranei.*

Stratul periferic (membrana proteică periferică) este format din proteine care alcătuiesc *antigenele* de suprafață (glicoferine), *proteina 3* (proteină transportoare) și proteinele care *interacționează* cu lipidele hidrofobe, de care sînt strîns legate.

Stratul scheletic (membrana proteică scheletică) este alcătuit din patru proteine principale : *spectrina, actina, proteina 4,1 și anykrină.*

Spectrina este cea mai importantă proteină scheletică formată din două lanțuri lungi și flexibile care se împletesc între ele. Lanțurile de spectrină sînt legate la un capăt cu filamente scurte de actină prin intermediul *proteinei 4,1.*

Complexul spectrină, actină, *proteină 4,1* formează astfel o membrană bidimensională care este strîns legată prin anykrină de stratul lipidic hidrofob iar prin *proteina 3* cu proteinele citoplasmei.

Funcțiile hematiei condiționate de structura membranei. Această structură complexă a membranei conferă hematiei elasticitate, flexibilitate și rezistență. Datorită *flexibilității* hematia poate să străbată capilare cu diametru de 2—4 microni, jumătate din diametrul hematiei și totodată conferă *rezistență* în circulația turbulentă de la nivelul inimii, unde hematiile sînt vehiculate de 500 000 ori în cele 120 de zile de viață.

Forma hematiei. Hematiile cu *deficite genetice în structura spectrinei* (a scheletului de armătură) devin sferice, ovale, eliptice, sînt fragile și ușor de hemolizat și fragmentat în capilare. Acest defect genetic se întîlnește în sferocitoza ereditară, care este anemie hemolitică cu defect în structura membranei.

Anomalii morfologice caracterizate prin apariția hematiilor cu spini, se întîlnesc în *uremie* și după *splenectomie,* fără să fie vorba de o anomalie hematologică.

Acantocitoza este o anemie hemolitică în care membrana hematiilor prezintă spini comparați cu țepii unor castane sau unui arici de mare de unde și numele de echinocite. Acantocitoza („spur cell anemia") se întîlnește în ciroza hepatică, boală în care ficatul sintetizează o lipoproteină anormală, cu densitate joasă care transportă mult colesterol neesterificat și fosfolipidic. Membrana hematiei la acești bolnavi conține o cantitate mare de colesterol liber. Excesul de colesterol duce la deformarea membranei, cu apariția de spini la nivelul membranei. Aceste hematii sînt rigide și ușor hemolizate în splină. Hematiile normale, izogrup, puse în suspensie în ser provenit de la bolnavul cirotic, devin echinocite. În ciroza decompensată portal în care se sintetizează o lipoproteină anormală, hematiile suferă o modificare secundară în calitatea de spectator inocent (vezi IHA și IHC).

Volumul hematiei. *Pompa de Na/K* condiționată de ATP-ază asigură o concentrație normală Na și K și un conținut normal de apă. În defectele structurale ale membranei și în deficitul enzimatic de piruvatkinază sau glucozo-6-fosfatdehidrogenază, apar perturbări în funcția pompei active de Na/K. Hematia primește mult Na și multă apă, se umflă și „crapă" fiind ușor hemolizată în capilare și în splină.

Pompa de Ca. În condiții normale Ca^{+2} în hematie se află în cantități extrem de mici (infinitezimale). Dacă nivelul Ca^{+2} în hematii crește are loc o pierdere mare de K și apă, hematia se deshidratează, se „spiculează" și este ușor distrusă în splină. Menținerea intracelulară a

Ca^{+2} la nivele foarte scăzute este asigurată de pompa activă de Ca reglată de *calmodulină* (proteină reglatoare) cu energie furnizată de ATP-aza de Ca. Dacă nivelul ATP din hematie scade, așa cum se întîmplă în deficitele enzimatice din glicoliza anaerobă, Ca intracelular crește, hematia capătă o formă sferică sau de echinocit și este ușor hemolizată în splină.

Schimbul anionic de CO_2, CO_3H^- și Cl^-, se face pasiv prin canalele transportoare în structura cărora intră proteina 3. La nivelul țesuturilor hematia primește CO_2 pe care îl transportă sub formă de carbaminhemoglobină și CO_3H^-. La nivelul plămînului schimbă ionul carbonic cu ionul Cl^- asigurînd schimbul de O_2 contra CO_2 (fenomenul Hamburger).

Incidența sferocitozei ereditare

Are caracter familial, se întîlnește la ambele sexe și la toate rasele, dar predomină la populația albă din nordul Europei, prevalența fiind de la 1 la 5 000 locuitori. În țara noastră este cea mai frecventă formă de anemie hemolitică ereditară după care urmează talasemiile și hemoglobinoza București.

Etiopatogenie

Boala este provocată de mutații în genele care controlează *sinteza spectrinei*, proteină care alcătuiește scheletul membranei eritrocitare. Deficitele sînt cantitative sau calitative.

Spectrina ca proteină scheletică are interacțiuni și legături funcționale cu *glicoproteinele, actina, anykrina* și *alte proteine de membrană*. Deficitul de spectrină provoacă *instabilitatea membranei, tulburări în activitatea pompei de Na/K* și a *pompei de Ca*. Hematia își schimbă *forma, volumul și rezistența*, devine *sferică* și este ușor captată și *fagocitată de macrofagele splinei*. Datorită tulburărilor în permeabilitatea membranei, pierde mult potasiu și reține mult NA^+, Ca^{+2} și apă din care motive este lizată în vase prin fenomenul de osmoză sau prin hiperfagie splenică.

În sferocitoza transmisă recesiv hematiile au un deficit, de 10—25% față de cantitatea normală de spectrină. Bolnavii au o anemie moderată care necesită ocazional transfuzia de sînge. În sferocitoza *transmisă dominant*, deficitul este mare și hematiile conțin numai *30—50% din cantitatea normală de spectrină*. Anemia este *severă*, durata de viață a hematiilor mult scăzută și *este dependentă de transfuzii repetate*.

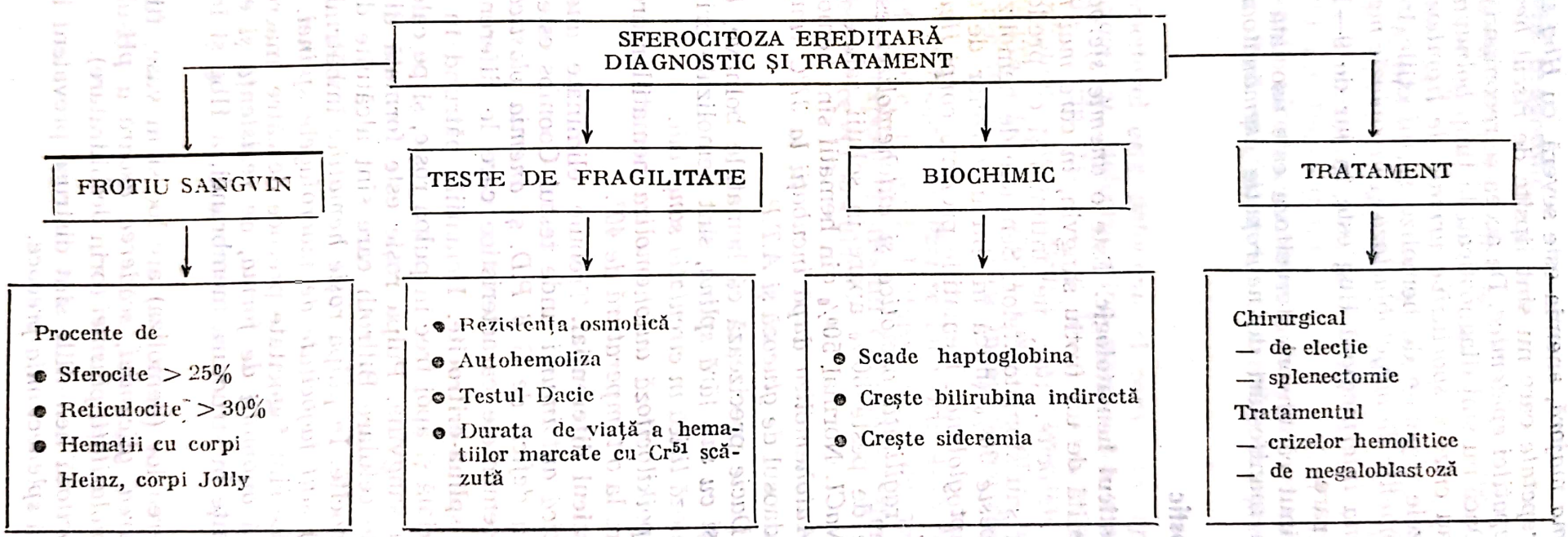
Trăsături clinice

Boala apare la orice vîrstă. Principalele simptome caracteristice sînt *anemia, icterul și splenomegalia*. Bolnavii fac periodic crize de *hemoliză* intravasculară sau intrasplenică, crize de *aplazie* și *megaloblastoză*. Se cunosc forme moderate în care măduva hematogenă compensează hemoliza și forme severe în care măduva nu poate face față hemolizei repetate.

Pe plan biologic se constată *creșterea* sideremiei, reticulocitelor, BI, *creșterea* procentului de sferocite și *scăderea* cantității de Hbg.

Scanned with OKEN Scanner

Sferocitoza ereditară : diagnostic hematologic, principii de tratament



În *forma majoră*, anemia este severă, cu *Hbg sub 6—7 g*, și necesită *transfuzii repetate* care nu sînt lipsite de *riscul hemosiderozei, autoimunizării și hepatitei epidemice*. De aceea se recomandă *cît mai precoce splenectomie*. Dacă nu sînt diagnosticați la timp *bolnavii* fac crize repetate de hemoliză sau *crize vasooclusive urmate de tromboze și infarcte*. De asemenea, crizele repetate de hemoliză și infecțiile intercurente pot fi urmate de *momente de megaloblastoză* și *hipoplazie medulară*.

În forma intermediară Hbg este în jur de 9—10 g și crizele de hemoliză sînt rare.

De reținut că uneori sferocitoza este asociată *cu miocardopatii familiale* sau manifestări de *neuropatie asemănătoare sclerozei în plăci*.

Diagnostic

Diagnosticul hematologic. Este o *anemie sferocitară* sau *microsferocitară*, dovedită de un frotiu sangvin, *în care mai mult de 25% din hematii sînt sferocite*. Rar, ne întîlnim și cu predominența ovalocitelor, eliptocitelor sau stomatocitelor. Semnele de hemoliză sînt prezente : *reticulocitoza peste 30%* (mică în timpul crizelor de aplazie), *creșterea BI, scăderea haptoglobinei*. Hematiile prezintă *corpi Heinz, corpi Jolly* (planșa II, fig. 4).

Testul fragilității osmotice și autohemolizei este pozitiv. Hemoliza în procente de peste 80% apare în soluții saline cu o concentrație de *0,35—0,20 NaCl*. Normal 50% din hematii sînt hemolizate la *concentrația de 0,45%*. *Autohemoliza după incubații la 37°C timp de 24 ore* este corectată de adaosul *de glucoză și A.T.P.*

Testul Dacie precizează că hematiile bolnave, *transfuzate la primitorii sănătoși cu sau fără splină*, sînt hemolizate prin *fagocitoză splenică* sau prin *osmoză litică în circulația sangvină*.

În piropoikilocitoză autohemoliza hematiilor are loc după incubații de 24—48 ore la o *temperatură de 40°*.

Diagnosticul diferențial. Trebuie eliminate *anemia feriprivă, anemia hemolitică autoimună* unde testul Coombs este pozitiv, *anemia hemolitică prin deficit de G 6 P.D.* și *anemia plastică*. Avem obligația să subliniem elementele caracteristice care le diferențiază de sferocitoză.

Relația splină-eritrocite. Hematiile pătrund în pulpa albă a splinei pe cale arterială și apoi trec în pulpa roșie, și pe cale venoasă se reîntorc în circulația sangvină. Pulpa roșie este formată din sinusurile venoase și cordoanele celulare Billroth care sînt alcătuite din *macrofage*, limfocite și plasmocite. În pulpa *roșie hematiile* îmbătrînite (după 120 zile de viață activă) *sînt fagocitate de macrofagele splinei*. În anemiile hemolitice, hematiile sînt fagocitate precoce de către macrofagele splinei, deoarece prezintă *anomalii de formă, de rezistență și elasticitate* din cauza unor deficiențe în structura membranei, a Hbg și în echipamentul enzimatic.

Distrugerea lor (hemoliza) are loc și în vase, fiind favorizată de *hipoxie, scăderea glicemiei, scăderea ușoară a pH-ului sangvin* sau de *creșterea osmolarității plasmei* (prin deshidratare).

În sferocitoză hematiile sînt distruse prevalent în splină și de aceea se recomandă *splenectomia precoce*.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția este întreruptă ca în orice anemie hemolitică, prin crize periodice de hemoliză intrasplenică sau intravasculară. *Crizele vasooclu-zive provoacă infarcte viscerale*. Criza de aplazie sau megaloblastoză medulară este mai rară, provocată de consumul exagerat de acid folic și/sau vitamina B_{12}. Se întîlnește mai ales în formele homozigote.

Litiaza biliară este o *complicație cronică* a bolii și se întîlnește frecvent după vîrsta de 30 ani. Poate fi întîlnită și la școlari sub 10 ani și adolescenți. Pot prezenta *ulcere gambiere*, dermatite eritematoase ale gambelor, care dispar după splenectomie. *Ocazional* pot prezenta *gută*.

Tratament

Tratamentul sferocitozei *este patogenic* și constă în *splenectomie*, adică îndepărtarea *ucigașului;* defectul fiind genetic nu poate fi influențat la ora actuală decît prin *sfat genetic*. Înainte de *splenectomie* bolnavii sînt *vaccinați antipneumococic, antigripal* și *antimeningococic*, pentru a preveni infecțiile grave postoperatorii. *Colecistectomia se face după splenectomie* și mai rar în același timp cu îndepărtarea chirurgicală a splinei.

Profilaxia aplaziei și megaloblastozei se face prin 4—5 cure, de cîte 2 săptămîni/an cu acid folic, 1 mg/zi. Tratarea crizei de hemoliză și a celorlalte complicații sînt expuse la sfîrșitul capitolului referitor la tratamentul anemiilor hemolitice corpusculare.

Scanned with OKEN Scanner

HEMOGLOBINOPATII CU DEFICIT CANTITATIV ȘI CALITATIV

GENERALITĂȚI

Definiție

Sînt anemii hemolitice provocate prin *deficite cantitative sau calitative în sinteza hemoglobinei.* Deficitele cantitative determină *talasemiile,* iar cele calitative *hemoglobinozele.*

Patogenie

Aceste anemii hemolitice sînt cauzate de *mutații și deleții la nivelul genelor care controlează sinteza lanțurilor alfa, beta, gama, delta* care intră în structura chimică a globinei. După modul mendelian de transmitere a defectului genetic de la părinți la descendenți, se cunosc trei forme clinice.

— *Formele homozigote* în care se moștenesc gene defecte de la ambii părinți, care determină anemii severe sau moderate (forme majore sau intermediare de boală).

— *Formele heterozigote,* în care se transmite numai o genă aberantă care determină starea de purtător periculos sau o ușoară anemie.

— *Formele heterozigote duble,* situații în care se transmit două gene aberante diferite și apar asociații morbide. De pildă *talasemie plus siclemie* sau *siclemie plus hemoglobinoze C, D, S sau P,* acestea fiind cele mai frecvente forme, întîlnite în practica medicală. Bolnavii au *anemii moderate sau severe* în raport cu procentul de hemoglobine anormale.

Consecințe fiziopatologice. Prezența hemoglobinei anormale determină *instabilitatea membranei, modificări în plasticitatea membranei* și *modificări de formă,* care în condiții de hipoxie, acidoză, osmolaritate crescută, sînt ușor lizate în vase sau captate și fagocitate de macrofagele splinei. Hb anormale *sînt insolubile* în citoplasma hematiei, unde precipită ușor și formează *incluziuni.* De asemenea, în capilare, *citoplasma se gelifică* ușor și formează împreună cu fibrina microtromboze, care determină microinfarcte.

TALASEMII

Definiție. Sînt anemii ereditare cauzate de *mutații genetice* care *afectează sinteza cantitativă a lanțurilor beta sau alfa* care alcătuiesc globina. Din acest grup fac parte *beta și alfa talasemiile.*

Incidența și prevalența. Betatalasemiile sînt mai frecvente decît alfatalasemiile. Denumirea de talasemie a fost dată de *Cooley* (hematolog

Scanned with OKEN Scanner

Hemoglobinopatii : patogenie, consecințe fiziopatologice, clinică

HEMOGLOBINOPATII

PATOGENIE

- Mutații, deleții și rar încrucișări de gene
- Genele care controlează sinteza lanțurilor alfa, beta, gama, delta
- Apar Hbg anormale
- Se transmit mendelian

CONSECINȚE FIZIOPATOLOGICE

- Semne comune de anemie
  - paliditate
  - palpitații
  - dispnee de efort
- Semne particulare
  - subicter
  - splenomegalie
  - crize de hemoliză
  - microinfarcte
  - crize de megaloblastoză
  - litiaza biliară

CLINICĂ

- Instabilitatea hematiilor prin:
  - modificări de formă, elasticitate, rezistență osmotică
  - apar Hbg instabile
- Hemoliza acută sau cronică
  - intra- și extravascular
- În condiții de hipoxie, mediu acid
  - precipitarea Hbg-incluziuni
  - gelificarea citoplasmei
  - microtromboze
  - microinfarcte
- Consum mare de acid folic și vitamina B_{12}
  - crize de megaloblastoză

Scanned with OKEN Scanner

anglo-saxon) în 1925 și etimologic provine de la *grecescul thalasa* care înseamnă mare. Cooley a denumit talasemii aceste anemii, deoarece se întîlnesc prevalent la populațiile din jurul mărilor și oceanelor, la greci, sicilieni, arabi, turci, la negrii din Africa și la popoarele din Asia și Extremul Orient. În SUA și Europa, talasemiile se întîlnesc la grupurile etnice provenite din bazinul mediteranean, Africa, Asia și Extremul Orient.

În țara noastră talasemia este o boală de *import genetic* fiind întîlnită în sudul Olteniei, în Banat și Dobrogea, la populația care a venit în contact cu greci, turci, italieni, bulgari sau sîrbi.

Beta-talasemia

Beta-talasemia (anemia Cooley) este o anemie ereditară în care are loc o *sinteză scăzută de lanțuri beta și o sinteză compensatorie și ridicată de lanțuri alfa, deci Hbg F* (alfa 2, gama 2) *și o sinteză relativ crescută de Hbg* A_2 (alfa 2, delta 2). În patogenie sînt incriminate mutații ori deleții la nivelul celor 2 gene care controlează sinteza lanțurilor beta, defectul fiind transmis *autosomal dominant*. Această formă are expresie fenotipică la heterozigoți, boală majoră sau minoră la homozigoți, fiind letală.

Tablou clinic

Simptomele beta-talasemiei sînt diferite în cele trei forme clinice : *majoră, intermediară* și *minoră*.

Forma majoră homozigotă. Simptomele clinice apar după 6—8 luni sau după 2—3 ani de la naștere, deoarece sinteza de Hbg F caracteristică perioadei postnatale maschează deficitul de Hbg A. Bolnavii prezintă o *anemie severă* însoțită de *subicter, retardare somatică, psihică și sexuală, crize de hemoliză, crize vasooclusive* și *hepatosplenomegalie*. Sinteza de Hbg F depășește 50—60% față de cantitatea de Hbg A normală. Hemoliza are loc atît intramedular cît și extramedular în splină sau în vase. Este o anemie *gravă, dependentă* de *transfuzii*.

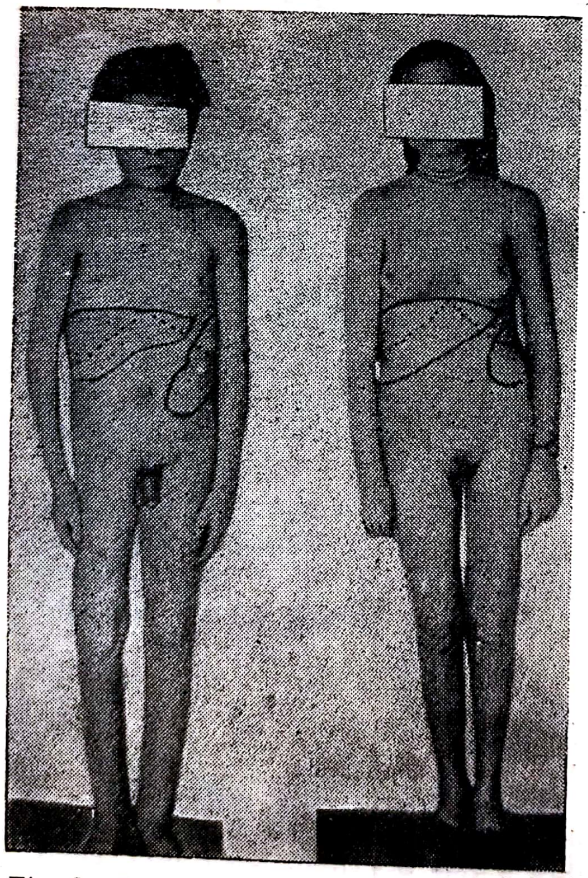
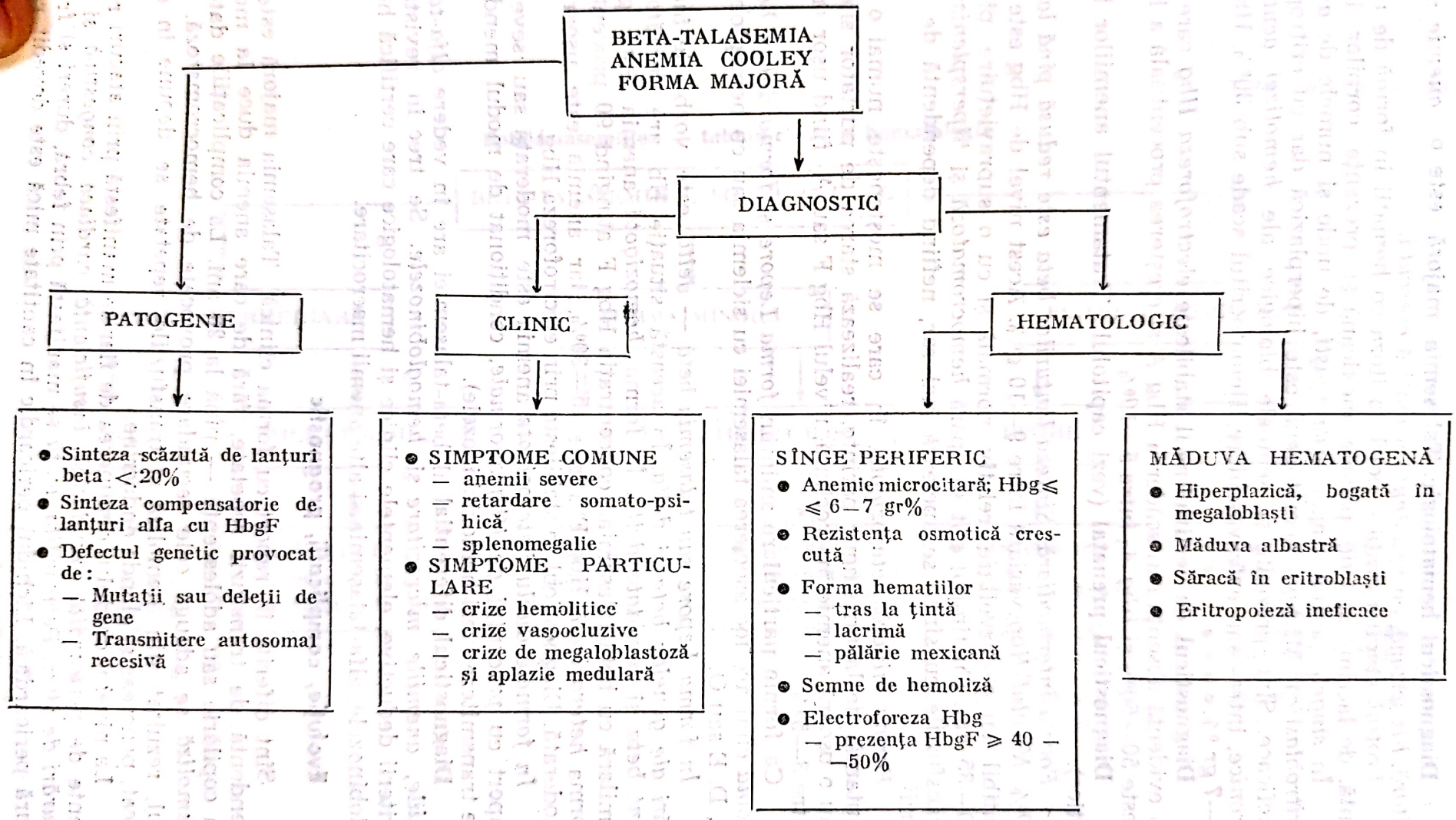


Fig. 31. Frate și soră cu talasemie majoră (după R. Tănăsescu)

Anemia marcată și hipoxia secundară stimulează secreția de eritropoietină care determină o proliferare exagerată a eritroblaștilor. Aceștia sînt lansați și în sîngele periferic. *Consecința hiperplaziei seriei roșii* este *osteoporoza* care explică atît *deformațiile oaselor craniului, feței, membrelor* (aspect mongoloid) cît și *fracturile patologice*. *Hipogonadismul* se datorește insuficienței hipofizare care secretă cantități scăzute de FSH și LH, cauza acestei insuficiențe nefiind stabilită (fig. 31).

Scanned with OKEN Scanner

Beta-talasemia ; forma majoră : patogenie, diagnostic



Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul hematologic. Talasemia majoră este o *anemie microcitară, hipocromă, cu rezistență osmotică crescută.*

Frotiul sangvin arată o poichilocitoză cu hematii în formă de tras la țintă, de lacrimă sau de pălărie mexicană și prezența corpilor Heinz.

În *sîngele periferic* apar *eritroblaști,* de unde și numele de *anemie eritroblastică.* Măduva hematogenă este hiperplazică dar cu eritropoieză ineficace. Sînt prezente și semnele biologice ale *hemolizei acute sau cronice,* intra- sau extravasculare. Hematocritul scade sub 30%, Hbg sub 6—7 gr %.

Diagnosticul de certitudine îl stabilește *electroforeza Hbg* care pune în evidență absența sau scăderea Hbg A și creșterea procentuală a Hbg F peste 50—60% și *Hbg A_2 între 5—10%.*

Diagnosticul prenatal (vezi capitolul : Tratamentul anemiilor hemolitice).

Forma intermediară. Sinteza lanțurilor beta este redusă pînă la 15—20%. Nivelul Hbg variază între 9—10 g%. Acest nivel de Hbg este compatibil cu o dezvoltare relativ normală și cu o supraviețuire pînă la 30—35 ani. Cu timpul pot să apară *hemocromatoză* și *hipersplenism.* La transfuziile cu sînge se apelează mai rar, nefiind dependentă de transfuzii.

Forma minoră heterozigotă, în care se moștenește numai o genă mutantă, de la un singur părinte, realizează starea de purtător silențios sau o ușoară anemie macrocitară, nivelul Hbg F sau A_2 fiind ușor crescut între 3—5%.

Ca **forme particulare** amintim *forma Lepore* și *forma dublu heterozigotă* cînd are loc asocierea talasemiei cu siclemia sau cu hemoglobinoza C, D, E sau O.

În forma Lepore sau talasemia beta — delta este vorba de *încrucișări ale genelor beta și delta.* În această situație Hb are *jumătate de lanț beta* și *jumătate delta.* În forma *homozigotă* anemia este gravă, similară cu beta-talasemia, concentrația Hbg F atingînd 90 procente. În forma *heterozigotă* Hbg F atinge 15—30%, iar anemia este ușoară sau moderată. Diagnosticul se stabilește prin electroforeza Hbg.

În formele dublu heterozigote anemia este moderată sau severă în raport cu *procentul de Hbg anormale,* condiționat de modul mendelian de transmitere (vezi hemoglobinozele).

Diagnosticul diferențial al beta-talasemiei are în vedere *alfa-talasemiile, anemiile microcitare* și *hemoglobinozele.* Se trec în revistă, pe criterii deductive, elementele clinice și hematologice care certifică hemoglobinozele, alfa-talasemia și alte anemii macrocitare.

Evoluție, complicații, prognostic

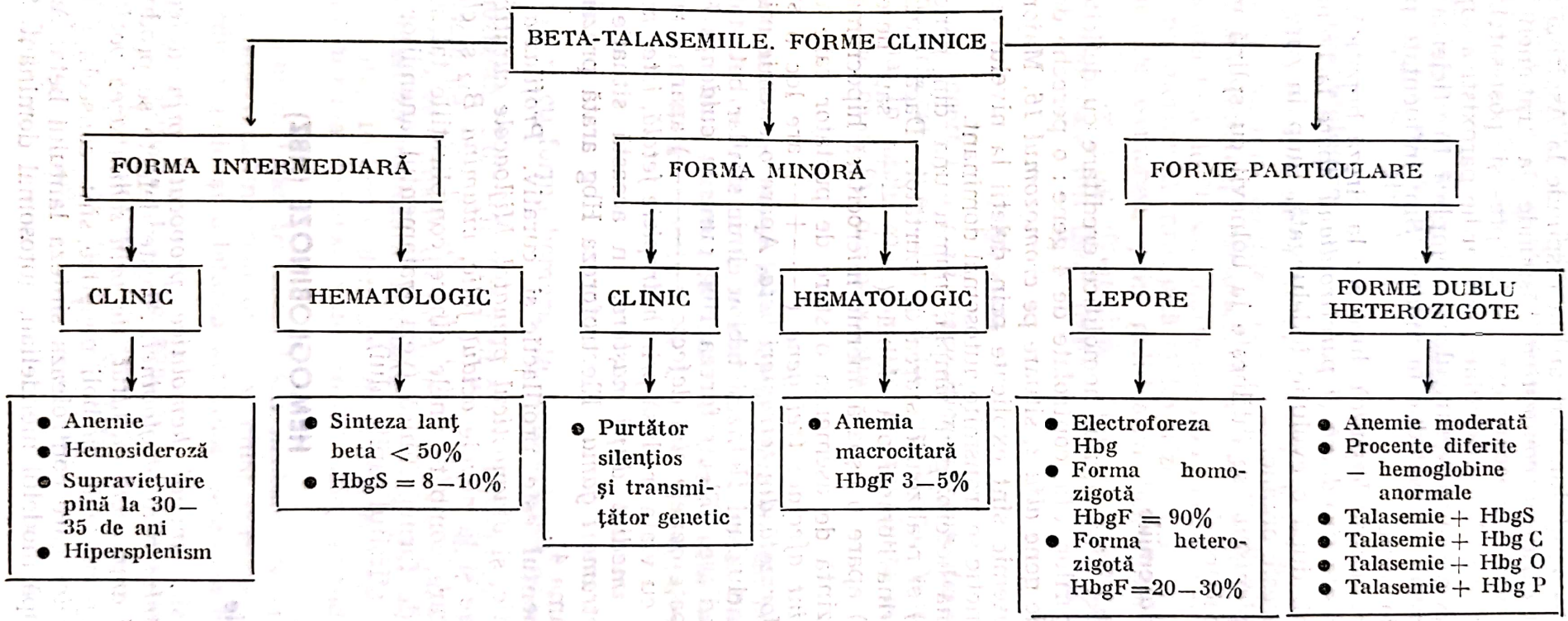
Sînt diferite în raport cu forma clinică. Talasemia majoră este dependentă de transfuzii repetate, fără de care anemia duce la moarte în copilărie sau adolescență — pînă la 20 ani. La complicațiile date de *hemoliză* se adaugă cele secundare provocate de hemocromatoză. Fierul, rezultat din hemoliză și transfuziile repetate se depune în cord, ficat, pancreas și glande endocrine.

La nivelul cordului depunerea de fier se manifestă prin atacuri recurente de *pericardită exsudativă, insuficiență cardiacă congestivă* și *tulburări de ritm. Pericardita acută* se manifestă prin febră, dureri și frecătură pericardică. Lichidul pericardic în cantitate mică este dovedit rapid

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 35

Beta-talasemiile : — tablou clinic şi hematologic



Scanned with OKEN Scanner

cu ajutorul ecografului. Pericardita răspunde la Aspirină și Indometacin. *Insuficiența cardiacă congestivă* răspunde la tratament cu Lanatozid, diuretice și vasodilatatoare care scad pre- și post-sarcina. *Tulburările de ritm* (extrasistole ventriculare, tahicardie paroxistică supraventriculară, tahicardie paroxistică ventriculară) complică insuficiența cardiacă și au *prognostic rezervat* căci duc la moarte. Sînt influențate parțial de tratamentul antiaritmic.

Hemocromatoza hepatică duce rar la ciroză hepatică. *Diabetul zaharat, insuficiența tiroidiană și paratiroidiană* apare la bolnavi care trăiesc peste 20 ani, după o evoluție îndelungată, timp în care fierul se poate depune în aceste organe.

Hipersplenismul se întîlnește la bolnavii cu splină mare și infarcte splenice repetate.

Alfa-talasemiile

Definiție. Sînt anemii hemolitice ereditare cu deficite cantitative în sinteza lanțurilor alfa, controlate de 4 gene : o pereche de *gene alfa 1* și o pereche de gene *alfa 2*, situate pe *cromozomul 16*. Majoritatea cazurilor de alfa-talasemie sînt explicate prin deleții la nivelul celor patru gene. Defectul genetic se transmite autosomal dominant.

În forma heterozigotă simplă, numai una din gene este afectată (— + + +) și realizează starea de purtător. Dacă sînt afectate două gene, în forma homozigotă dublă (— + — +) sau heterozigotă dublă (— — + +) apare o ușoară anemie microcitară hipocromă și fără hemoliză. Reprezintă de asemenea o stare de purtător care transmite boala.

Cînd sînt afectate trei gene (— — + —) are loc o sinteză crescută de *Hbg H formată din tetrameri beta*. Apare o anemie microcitară, hipocromă cu incluziuni Heinz și tablou clinic similar beta-talasemiei majore sau intermediare. Electroforeza Hbg pune *în evidență Hbg H* (beta 4).

Dacă toate *genele sînt defecte* (— — — —) apare o anemie gravă incompatibilă cu viața tradusă prin *hidropizie fetală, icter nuclear* și *moarte în uter* sau *imediat după naștere*. În această situație se sintetizează *Hb B cu tetrameri gama*. Electroforeza Hbg arată prezența de 100% a *Hb Bart* (gama 4).

Tratamentul este profilactic și curativ. *Profilaxia* are în vedere *sfatul genetic* și *diagnosticul prenatal*. *Mijloacele curative* sînt *transfuziile sangvine* și la nevoie *acidul folic, vitamina* B_{12} și *chelatorii de fier*, medicație care combate unele dintre complicațiile talasemiei. Se aplică în funcție de forma clinică (vezi tratamentul anemiilor hemolitice corpusculare la sfîrșitul capitolului).

HEMOGLOBINOZE (HBZ)

Definiție

H B Z sînt *anemii hemolitice provocate prin defecte calitative în sinteza lanțului beta al globinei*. Aceste defecte se produc fie *prin înlocuirea unui aminoacid cu altul, fie prin schimbarea poziției unui aminoacid*. Hemoglobinozele ca boli genetice sînt consecința unor *mutații la nivelul genelor* care controlează sinteza lanțului beta. Aceste mutații se transmit după modelul mendelian, autosomal dominant. Se cunosc peste

Scanned with OKEN Scanner

300 de Hbg anormale calitativ notate inițial cu literele alfabetului și ulterior cu numele orașului sau țării unde au fost descoperiți bolnavi purtători de asemenea Hbg. Cele mai frecvente tipuri de HBZ sînt siclemia HBZC, HBZD, HBZE, HBZ gama și HBZP. Se întîlnesc și forme dublu heterozigote, de asociere a două Hbg anormale. De pildă HBZS + beta talasemie, HBZS + alfa talasemie ; HBZS + HBZC ; HBZS + HBZD ; HBZS + HBZO și HBZS + HBZP.

Consecințe fiziopatologice

Prin schimbarea poziției sau înlocuirea unui aminoacid din lanțul beta *se modifică forma, proprietățile viscoelastice ale membranei eritrocitare* și astfel *scade rezistența osmotică*. Apar hemoglobine cu afinitate scăzută sau crescută față de O_2 sau foarte sensibilă la lipsa de O_2. Aceste Hb instabile se polimerizează, precipită și favorizează apariția de incluziuni în hematie. De asemenea, prin gelificarea hematiilor facilitează fenomenele vasoocluzive care determină infarcte viscerale. Totodată hematiile cu Hb anormale sînt ușor lizate, declanșînd astfel crizele de hemoliză.

Siclemia

Este *prototipul acestor anemii hemolitice corpusculare,* avînd și prevalența cea mai ridicată în sînul populației din Africa, Arabia Saudită, Italia, Sicilia, Grecia. În unele zone ale Africii prevalența este de 25% iar la negrii din America de 8% din populație.

Patogenie

Din cauza mutațiilor în genele beta, *acidul glutamic din poziția 6 este înlocuit cu valina.* Apare *o mutație în codonul 6 al genei beta care codifică valina și nu acidul glutamic.* În cazul homozigotului ambele gene poartă mutația de tip S iar fenotipul va fi HbS iar în forma heterozigotă HbAS.

Tablou clinic

Variază în raport cu forma homozigotă, heterozigotă simplă sau dublu heterozigotă.

Forma homozigotă. Bolnavii prezintă *grade variate de anemie hemolitică compensată* pe fondul căreia apar episoade critice de hemoliză acută, crize vasoocluzive urmate de infarcte viscerale, uneori crize de aplazie și megaloblastoză medulară. Episoadele critice sînt declanșate de infecțiile intercurente, focarele dentare, deshidratări (prin vărsături, episoade diareice) hipoxia declanșată de efortul fizic, altitudine (zborul cu avioane).

Infarctele pulmonare repetate trec adesea neobservate și duc la fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară și chiar cord pulmonar cronic însoțit de cardiomegalie și dilatarea arterelor pulmonare. Ocluziile coronariene sînt excepționale.

Infarctele renale interesînd mai des *zona papilară* sînt frecvente din cauza mediului acid și hiperton al zonei medulare care facilitează fenomenul de siclizare, gelificare și trombozare. Infarctele splenice repetate pot duce la hipersplenism, ușor dovedit prin testul cu hematii marcate, prin scintigramă splenică.

Scanned with OKEN Scanner

Crizele hemolitice mimează *colica renală, colica biliară, colica intestinală,* uneori *criza apendiculară* sau *perforația gastrică* sau *intestinală.*

Litiaza biliară cu calculi de bilirubină este o complicație a hemolizei cronice.

Manifestările osoase. Datorită infarctelor osoase apar manifestări în articulațiile mici ale mîinilor care mimează RAA (reumatismul articular acut) și necroze aseptice de cap femural. Infarctele osoase se complică cu osteomielita. Vertebrele biconcave sînt o anomalie caracteristică descoperită de radiografia coloanei vertebrale.

Simptomele neurologice sînt provocate de *trombozele cerebrale* sau de *hemoragie subarahnoidiană.* Acestea sînt complicații severe care pot fi prevenite prin program de transfuzii repetate. *Semnele neurologice* sînt *simptome de focar:* monoplegie, hemiplegie, convulsii iar în cazul hemoragiei subarahnoidiene apar *semnele hipertensiunii intracraniene* și *iritației meningeale.*

În forma **dublu heterozigotă** simptomele sînt asemănătoare cînd cantitatea de Hbg anormală depășește 40—50% față de Hbg A. În **forma intermediară,** Hbg de 9—10 g% și anemia fiind moderată necesită transfuzii ocozionale dictate de frecvența crizelor de hemoliză.

Bolnavii heterozigoți simpli sînt asimptomatici sau au o ușoară anemie cînd pot face microinfarcte în zona medulară, datorită acidității și osmolarității locale. Starea de purtător *heterozigot* HbgAS se întîlnește în Africa Ecuatorială în așa numita „centură malarică". Purtătorii heterozigoți sînt rezistenți față de infestarea cu agentul malariei. Prin selecție naturală, frecvența genelor mutante de Hb AS a atins nivele crescute în ariile geografice cu malarie unde purtătorii sînt rezistenți față de malarie.

Diagnosticul hematologic. Bolnavii homozigoți au o anemie cronică cu nivelul Hbg între 6—8 g % și al hematocritului între 20—30%. Ocazional pot prezenta *crize de megaloblastoză* din cauza carenței de folați sau crize de aplazie generate de crize hemolitice repetate și necompensate. În asemenea situații macrocitoza periferică, megaloblastoza medulară ori pancitopenia decide între criza de magaloblastoză și pancitopenia de altă natură.

Testul de siclizare descris la capitolul generalități este caracteristic.

Electroforeza Hbg stabilește diagnosticul de certitudine atît în forma *homozigotă* severă sau *intermediară* cît și în forma *heterozigotă.* Precizează tipul de Hbg anormală și/sau normală.

Durata de viață a hematiilor este sub 20 de zile.

Diagnosticul diferențial are în vedere talasemiile și alte hemoglobinoze, în principal cele mai frecvente C, D, E, O și P.

Evoluție, prognostic și complicații. Boala în *forma homozigotă* sau *dublu heterozigotă majoră* beneficiază tot timpul de transfuzii, neavînd tratament etiologic la ora actuală. *Complicațiile vasoocluzive,* pulmonare, renale și nervoase *întunecă prognosticul* și reduc șansa de supraviețuire. *Hemocromatoza* cu aceleași manifestări descrise la beta-talasemie apare și în formele intermediare (Hbg între 7—10 g%) care au evoluție îndelungată, timp în care fierul se poate depozita în cord, ficat și eventual în glandele endocrine. *Infecțiile intercurente* pulmonare și pielorenale sînt frecvente și pot avea prognostic fatal.

Tratamentul este descris la sfîrșitul capitolului care tratează anemiile hemolitice (vezi pagina 194).

Scanned with OKEN Scanner

ENZIMOPATII HEMOLITICE

Definiție

Sînt anemii hemolitice provocate prin deficite cantitative ale enzimelor care controlează glicoliza anaerobă sau din șuntul pentozofosfat.

Patogenic sînt cauzate de mutații în genele care controlează sinteza enzimelor eritrocitare.

Anemie prin deficit de PK

Anemia prin deficit de PK (piruvatkinaza) este *prototipul enzimopatiilor hemolitice din glicoliza anaerobă.* Pe calea E.M. (Embden-Meyerhof) din *arderea a două molecule de glucoză rezultă doi moli de ATP și o creștere de 2—3 ori a concentrației de 2,3 DPG (difosfoglicerat).* ATP-ul ca substrat macroergic este necesar pompei de Na/K, menținerii Fe în stare bivalentă și împiedicării formării methemoglobinei (cu fier trivalent) și totodată reînnoirii permanente a fosfolipidelor din membrana hematiei. Sursa de fosfolipide și colesterol necesare membranei lipidice este reprezentată de lipoproteinele din plasmă. În condiții de *hipoxie,* hematiile sărace în ATP *pierd apa și K, primesc în schimb mult Na și Ca,* devin rigide și sînt *ușor hemolizate în sînge sau distruse de splină.* Creșterea 2,3 DPG, scade afinitatea Hbg față de oxigen și ușurează cedarea O_2 la nivelul capilarelor. Din acest motiv efectele hipoxiei cauzate de anemie sînt diminuate.

Incidența și prevalența. Se întîlnesc la populația albă iar în Germania prevalența este de 50 la 1 milion locuitori.

Patogenie

Nu se cunosc genele mutante dar transmiterea este autosomal recesivă. Aceste forme se manifestă numai la homozigoți, heterozigoții fiind purtători.

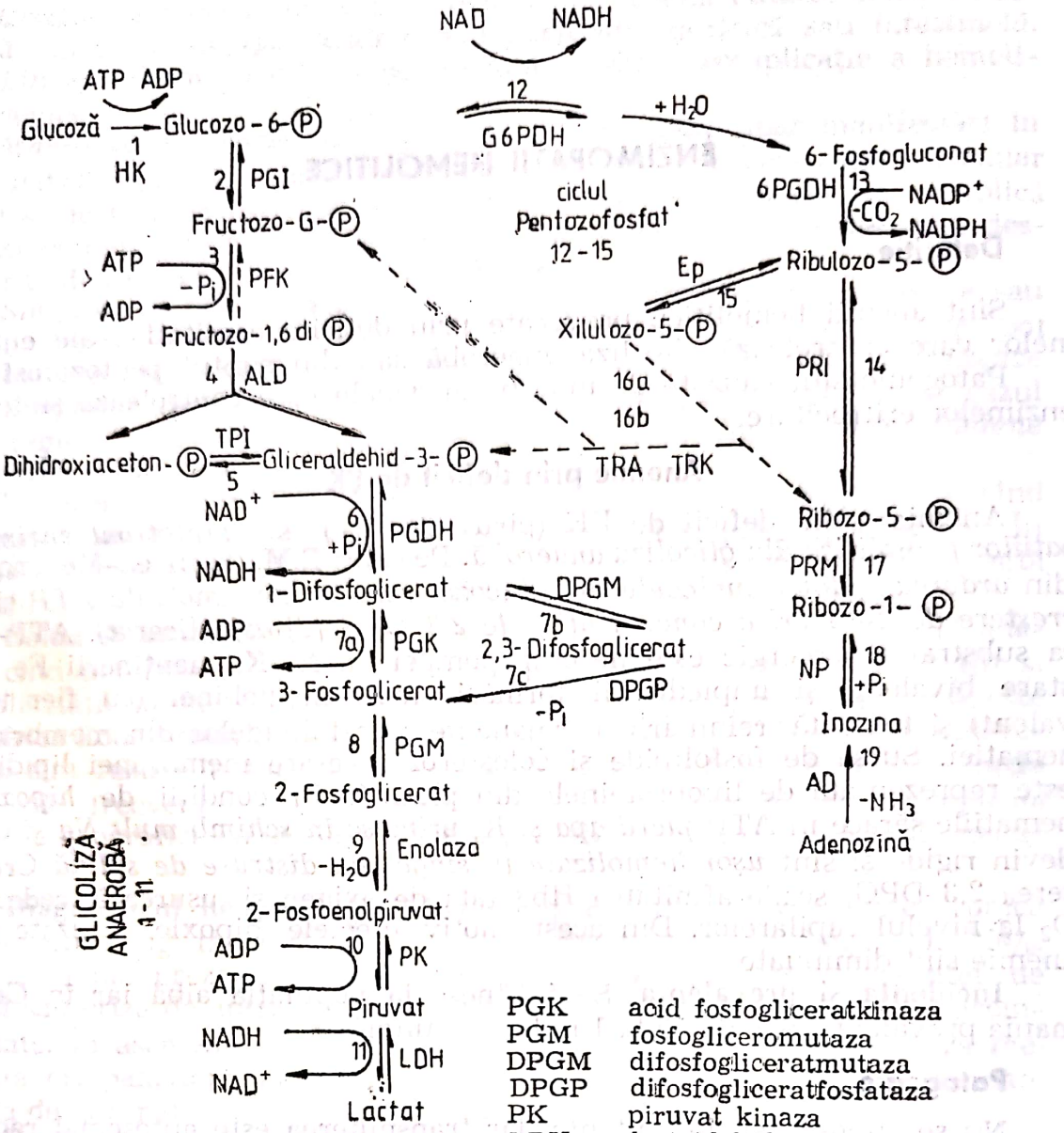
Tablou clinic

Anemia este *ușoară* sau *moderată* cu Hb între 7—12 g% și splenomegalie moderată. Semnele hematologice ale hemolizei cronice sînt prezente. *Diagnosticul pozitiv* este stabilit prin dozarea spectrofotometrică de ATP care este scăzut, dozarea 2,3 DPG care este crescut și dozarea de PK care arată valori tot scăzute.

Anemia prin deficit de G 6 PDH

Anemia prin deficit de G 6 PDH (glucozo-6-fosfatdehidrogenază) *prototipul enzimopatiilor hemolitice din șuntul pentozofosfat.* Această enzimă asigură *producerea de NADPH* și *glutation redus.* NADPH transformă glutationul oxidat, în glutation redus care împiedică oxidarea grupărilor SH, din structura Hbg și a membranei celulare, de către agenți oxidanți din metabolismul glucozei și anume : H_2O_2 (apă oxigenată) și gruparea OH (oxidril) și a O_2 molecular. În lipsa G 6 PD oxihemoglobina

Scanned with OKEN Scanner



HK	hexokinaza
PGI	fosfoglucozoizomeraza
PFK	fosfofructokinaza
ALD	aldolaza
TPI	triozofosfatizomeraza
PGD	fosfogliceraldehid-dehidrogenaza (gliceraldehidfosfat dehidrogenază)
PGK	acid fosfogliceratkinaza
PGM	fosfogliceromutaza
DPGM	difosfogliceratmutaza
DPGP	difosfogliceratfosfataza
PK	piruvat kinaza
LDH	lactatdehidrogenaza
G6PDH	glucozo-6-fosfatdehidrogenaza
6PGDH	6 fosfogluconatdehidrogenaza
PRI	fosforiboizomeraza
EP	epimeraza
TRA	transcetolaza
AD	adenozindezaminaza
NP	nucleozidfosforilaza
PRM	fosforibomutaza

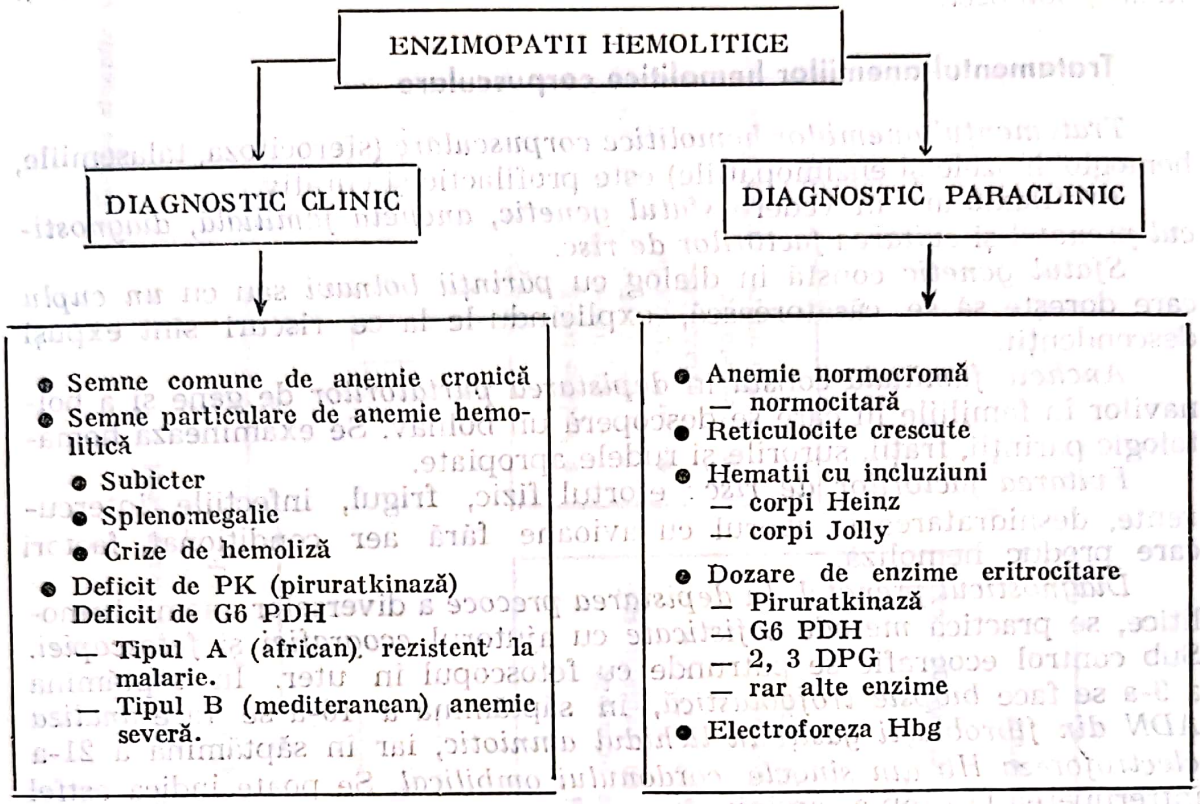
devine instabilă şi precipită formînd incluziuni Heinz. De asemenea, *se modifică permeabilitatea membranei*, hematiile devin rigide şi uşor hemolizate în vase sau în splină.

Incidenţa. Este o boală cu incidenţă mare în *Africa şi Bazinul Mediteranean* atingînd aproape 125 milioane de bolnavi.

Etiopatogenie. După *ipoteza Lyon* genele A şi B care controlează sinteza G6 PDH sînt localizate pe *cromozomul X*. Din cauza inactivării unui cromozom X, *subiecţii heterozigoţi* au două populaţii de hematii, unele normale, altele cu deficit de G6 PDH de tip A sau B. Transmiterea este *autosomal recesivă legată de sex*. Femeile pot fi heterozigote şi pre-

Tablou sinoptic nr. 36

Enzimopatii hemolitice : diagnostic



zintă numai tara ereditară sau un grad ușor, moderat sau sever de anemie. Femeile heterozigote care au anemie ușoară, *sînt rezistente față de malarie* și transmit deficitul enzimatic.

Tablou clinic. Se descriu două forme clinice, *tipul A (african)* cu simptome de anemie hemolitică moderată. *Tipul B (mediteranean)* cu anemie hemolitică severă întîlnit la italieni, sicilieni, greci, evrei, iranieni și arabi.

Bolnavii prezintă *crize de hemoliză* acută declanșată de *agenți oxidanți,* de *infecții intercurente, efort fizic intens* și *deshidratare* (prin vărsături și diaree). Agenții oxidanți sînt antimalaricele, Chinina și Atebrina. Primul caz a fost descris după administrarea de antimalarice. Se adaugă sulfonamidele, Nitrofuranul, Acidul nalidixic, Aspirina, Fenacetina, Vitamina K și boabele de Fava (în Sicilia).

Crizele de hemoliză sînt însoțite de *hemoglobinurie*, de *febră și icter*. Uneori fac nefropatie acută tubulară însoțită de oligoanurie prin obstrucția tubulară cu Hb precipitată în tubi. Complicațiile sînt litiaza biliară, hipersplenismul și în cazurile cu evoluție îndelungată, hemocromatoza. În *formele severe* pot să apară și *crize de aplazie sau megaloblastoză medulară* prin consum exagerat de Acid folic și Vitamină B_{12}.

Diagnostic hematologic. Anemia este *normocromă,* normocitară cu nivelul Hb între 9—11 g% în raport cu severitatea hemolizei. Reticulocitele sînt crescute peste 30% iar pe frotiu hematiile prezintă *incluziuni bazofile* și *corpi Heinz.* Semnele *hemolizei intra* sau *extravasculare* sînt arătate în partea generală la capitolul „Bolnavul anemic" pag. 131.

Certitudinea diagnostică este oferită de dozarea spectrofotometrică a NADPH, a G6 PDH (glucozo-6-fosfatdehidrogenază) și de electroforeza Hbg.

Diagnosticul diferențial are în vedere *anemiile hemolitice cu defect de membrană*, cu deficite *calitative* și *cantitative de Hb — talasemiile* și *hemoglobinozele*.

Tratamentul anemiilor hemolitice corpusculare

Tratamentul anemiilor hemolitice corpusculare (sferocitoza, talasemiile, hemoglobinozele și enzimopatiile) este profilactic și curativ.

Profilaxia are în vedere *sfatul genetic, ancheta familială, diagnosticul prenatal* și *evitarea factorilor de risc*.

Sfatul genetic constă în dialog cu *părinții bolnavi* sau cu *un cuplu* care dorește să se căsătorească, explicîndu-le la ce riscuri sînt expuși descendenții.

Ancheta familială constă în *depistarea purtătorilor* de gene și a bolnavilor în familiile în care se descoperă un bolnav. Se examinează hematologic părinții, frații, surorile și rudele apropiate.

Evitarea factorilor de risc: efortul fizic, frigul, infecțiile intercurente, deshidratarea și zborul cu avioane fără aer condiționat, factori care produc hemoliză.

Diagnosticul prenatal. În depistarea precoce a diverselor anemii hemolitice, se practică *metode sofisticate* cu ajutorul *ecografiei* și *fetoscopiei*. Sub control ecografic se pătrunde cu fetoscopul în uter. În săptămîna a 9-a se face *biopsie trofoblastică*, în săptămîna a 16-a se face *analiza ADN din fibroblaști găsiți în lichidul amniotic*, iar în săptămîna a 21-a *electroforeza Hb din sîngele cordonului ombilical*. Se poate indica astfel întreruperea la timp a sarcinii.

Tratamentul curativ este *simptomatic*. Are ca obiective *combaterea crizelor de hemoliză, crizelor vasoocluzive și tratarea litiazei biliare*, a *crizelor de megaloblastoză* și *aplazia medulară, a hemosiderozei, prevenirea și tratarea infecțiilor*. Tratamentul este complex și necesită supravegherea și dispensarizarea bolnavilor.

Mijloacele terapeutice sînt: *transfuziile de sînge proaspăt, anticoagulantele*, Acidul folic și Vitamina B_{12}, chelatorii de fier, antibioticele și vaccinarea antibacteriană, mijloace care se aplică în mod diferențiat. Tot în mod diferențiat se practică splenectomia.

În sferocitoza ereditară tratamentul *de elecție* este *splenectomia* aplicată între 5—20 ani, scopul fiind să îndepărtăm „ucigașul". *Colecistectomia* pentru calculii pigmentari, se practică numai după splenectomie și vaccinarea antipneumococică pentru a preveni pneumoniile care apar post-operator. Aceeași conduită terapeutică este valabilă și în enzimopatiile hemolitice.

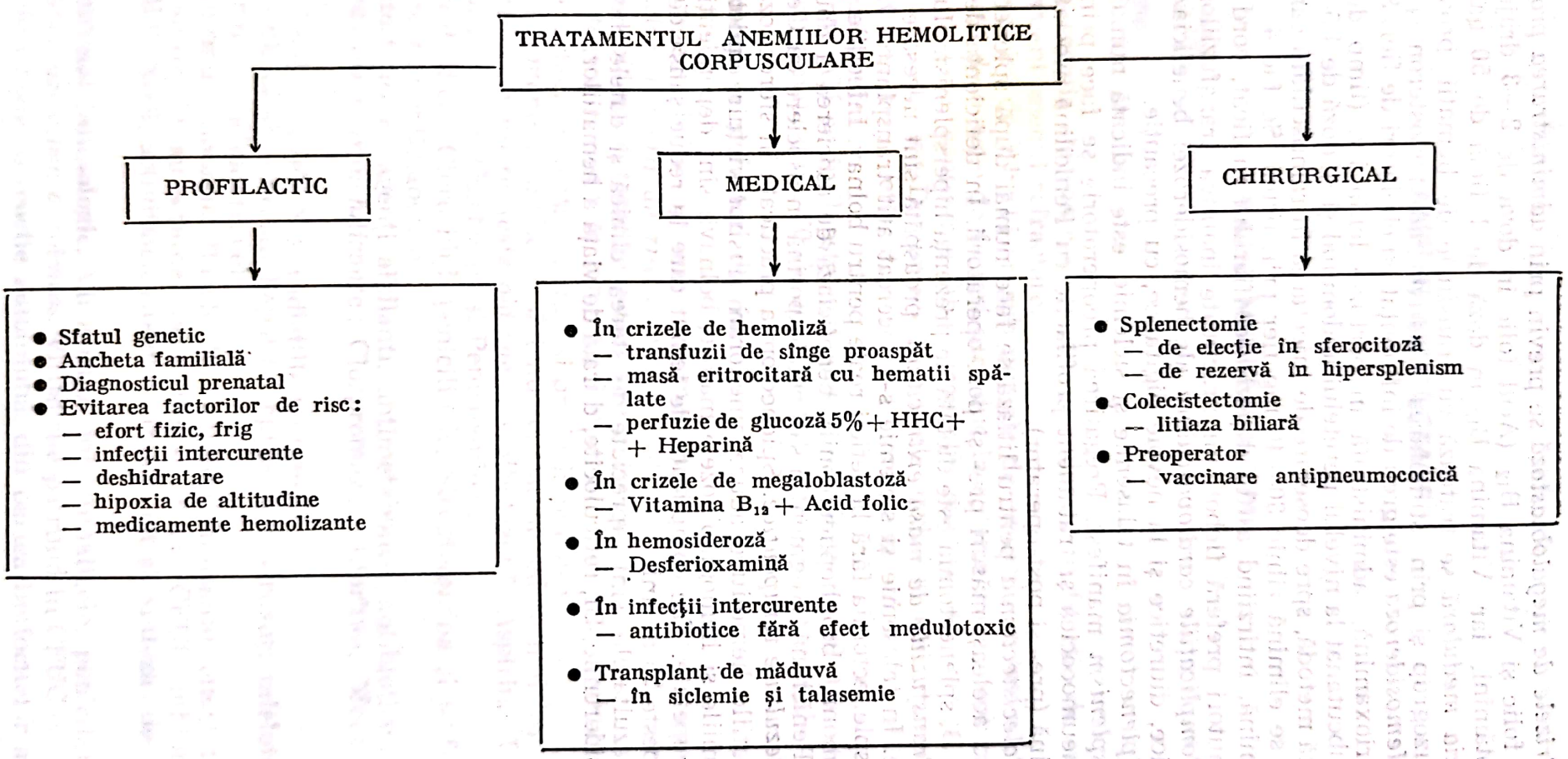
În talasemia și siclemia severă sînt absolut necesare *transfuziile repetate de masă eritrocitară spălată, izogrup, izo-Rh și de la donatori unici*. În crizele hemolitice se pot asocia perfuzii cu HHC (Hemisuccinat de hidrocortizon) în doză de 250—500 mg și 1—2 fiole de heparină pentru a preveni trombozele. În formele intermediare transfuziile se fac în caz de necesitate.

Șocul hemolitic se combate cu perfuzii de glucoză 5% și HHC, Dobutamină și la nevoie se apelează la exsangvinotransfuzie.

Crizele vasoocluzive se tratează cu Heparină și Trombostop după schema clasică arătată la infarct și tromboflebite. Profilactic se pot da Aspirină și Dipiridamol în cure lunare în doze obișnuite.

Scanned with OKEN Scanner

Anemiile hemolitice corpusculare : principii de tratament



Scanned with OKEN Scanner

Crizele de megaloblastoză se previn prin *administrarea profilactică* de Acid folic și Vitamina B_{12} (Acid folic în doză de 2—3 drajeuri/zi, 2—3 săptămîni, iar Vitamina B_{12} în doză de 1 fiolă de 50 gamma/lună). *Aplazia medulară* se tratează cu transfuzie de hematii proaspete, spălate, izogrup și prin stimularea măduvei cu testosteron și Prednison.

Hemosideroza este greu de influențat cu chelatori de fier. Se folosește Desferioxamină, administrată în perfuzie lentă i.v. (timp de 6—8 ore) sau subcutanat la nivelul peretelui abdominal și în doză de 1,5—2 g/zi. Cu această metodă, spre deosebire de injectarea intramusculară care este fără efect, se elimină zilnic 30—40 mg fier prin urină. Se fac 4—5 perfuzii/săptămînă, întîrziind astfel depozitarea fierului în ficat, cord și plămîn. Alți autori preferă flebotomii practicate înaintea transfuziilor de sînge.

Complicațiile cardiovasculare ale hemosiderozei beneficiază de antiaritmice, diuretice și la nevoie digitalice, cu precauție.

Splenectomia în talasemie și siclemie este indicată numai în caz de *hipersplenism* manifest. Pregătirea preoperatorie se face prin vaccinare antipneumococică și tratament profilactic cu Penicilină asociată cu Gentamicină (pre- și post-operator).

Colecistectomia pentru litiază se face numai după splenectomie respectînd aceleași măsuri pre- și post-operatorii. În deficiența de G 6 PDH forma B, splenectomia este dictată de prezența hipersplenismului.

Transfuziile de masă eritrocitară proaspătă sînt necesare în formele severe. În talasemie și siclemie s-a încercat atît transplantul de măduvă cît și splenectomia fără beneficii reale pentru bolnav. Infecțiile pulmonare (pneumonii, bronhopneumonii) beneficiază de asocierea a două antibiotice : Penicilină, Augmentin sau cefalosporină în asociere cu Gentamicină.

Rezultate terapeutice. Splenectomia practicată în sferocitoză și în enzimopatiile hemolitice aduce ameliorări și supraviețuire îndelungată. În talasemiile și hemoglobinozele majore, bolnavii sînt dependenți de transfuzii repetate. Fac complicații de temut care le reduc șansa de supraviețuire peste 25 de ani.

Rezultatele sînt apreciate de starea clinică și datele hematologice Hbg, sideremie, BI, reticulocite, durată de viață a hematiilor.

Scanned with OKEN Scanner

ANEMII REFRACTARE

APLAZIA MEDULARĂ (AM)

Definiție

AM și anemia sideroacrestică sînt considerate în funcție de răspunsul la tratament anemii refractare.

AM descrisă de E h r l i c h sub numele de *anemia aplastică*, este o boală cauzată de o serie de factori care duc la aplazia sau hipoplazia măduvei hematogene, consecința fiind producția scăzută de hematii și/sau leucocite și trombocite. Denumirea de *aplazie medulară* pare corectă subliniind atît caracterul etiopatogenic și fiziopatologic al bolii, cît și prezența pancitopeniei.

Incidența AM se întîlnește mai ales după vîrsta de 20 ani, atingînd incidența maximală după 50 de ani. Frecvența pe sexe este egală.

Etiopatogenie și factori de risc

În patogenia bolii sînt implicate *mecanisme imunologice, idiosincrazice* și *toxice. Factorii de risc* implicați sînt *parvovirusurile, virusul C al hepatitei epidemice, toxicele industriale* și *medicamentele.*

1. *Ca toxice industriale* amintim benzenul, toluenul, anilina, tetraclorura de carbon, solvenții organici și produșii arsenicali.

2. *Medicamentele* implicate sînt numeroase și redate mai jos :

— *Antiinflamatoare nesteroidiene :* Fenilbutazonă, Aspirină, Indometacin, sărurile de aur, Colchicina și Penicilamina ;

— *Antibiotice :* Clorocidul, penicilinele, Streptomicina și sulfamidele antibacteriene și antidiabetice.

— *Citostaticele :* agenți alkilanți, antimetabolice, antibiotice ;

— *Sedative și tranchilizante :* Clorpromazin, Librium, Meprobamat, fenotiazine ;

3. *Radiații* — razele X și radiațiile ionizante ;

4. *Infecții virale* (virusul hepatitei epidemice, virusuri mielotrope și diverse virusuri mieloidotrope).

Mecanismul citotoxic. Razele X, radiațiile ionizante, citostaticele și toxicele industriale, au acțiune toxică directă asupra CFUC, inhibînd atît sînteza ARN, ADN, activitatea ribonucleazelor cît și sinteza de eritropoietină.

Mecanismul imunologic. Virusurile, antireumaticele, penicilinele acționează prin *mecanism autoimun.* Virusurile pătrund în CFUC care devin non self, declanșînd o reacție autoimună, din partea limfocitelor antigen-

Scanned with OKEN Scanner

reactive, îndreptată împotriva acestor celule suşe. *ANS* şi *antibioticele* se fixează ca haptene pe membrana celulelor sangvine progenitoare. Împotriva acestor celule înstrăinate se produc *anticorpi* care printr-o *reacţie tip III* sau *limfocitotoxică* dependentă de anticorpi distrug CFUC, sau celulele mature. Pentru această ipoteză pledează *acţiunea benefică a globulinelor antilimfocitare* şi *antitimocite* administrate bolnavilor cu AM. Un alt argument este faptul că biopsia medulară arată un număr normal sau crescut de limfocite, celule care ştiu să apere organismul dar să şi atace autoagresiv anumite celule şi ţesuturi devenite non self.

Mecanismul idiosincrazic. Sînt subiecţi care se nasc cu o *sensibilitate exagerată faţă de substanţe străine organismului.* Aplazia indiosincrazică apare la cîteva săptămîni de la folosirea unor doze moderate de Clorocid, care acţionează toxic asupra CFUC inhibînd fie sinteza de proteine fie sinteza hemului.

Tablou clinic

Pe lîngă semnele comune oricărei anemii, apar o serie de semne particulare descrise magistral de E h r l i c h în 1888. AM este o *anemie severă, progresivă* însoţită de *febră şi hemoragii,* la care lipseşte *adenohepatosplenomegalia.* În bolile mielo- şi limfoproliferative mărirea de volum a ganglionilor, ficatului şi splinei o deosebeşte de anemia mieloftizică.

Debutul bolii este *lent, insidios* şi *mai rar acut.* În *debutul lent,* bolnavii se plîng de astenie, adinamie, gingivoragii, epistaxis şi apariţia spontană a echimozelor. Bolnavii sînt *palizi, acuză palpitaţii şi dispnee la efort.*

Debutul acut cu febră neregulată este declanşat de o infecţie acută bronhopulmonară sau urinară. Din cauza leucopeniei, bolnavii au o rezistenţă scăzută la infecţii şi din acest motiv fac pneumonii, bronhopneumonii şi pielonefrite repetate.

Tablou hematologic

Hematologic este o *anemie severă* cu Hbg sub 7—8 g%, reticulocite în jur de 1‰, neutrofile sub 500/mm^3 şi trombocite sub 60 000/mm^3. Fierul seric şi capacitatea de fixare a siderofilinei, nivelul vitaminei B_{12} şi al folaţilor sînt normale sau uşor crescute. *Biopsia medulară* arată o măduvă grasă, săracă, cu insule rare de eritro-, mielo- şi trombopoieză. *Sideroblaştii* de gr. I şi II sînt absenţi. *Limfocitele* sînt normale sau crescute. *Bilirubina* indirectă şi LDH pot fi crescute datorită hemolizei intramedulare.

Se descriu *forme unicelulare* traduse prin anemie, dar rar întîlnite şi forme cu *pancitopenie* care sînt cele mai frecvente. Pancitopenia explică anemia, sîngerările şi infecţiile intercurente repetate la nivel pulmonar şi renal.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv are la bază semnele descrise de E h r l i c h în 1888, iar confirmarea este dată de o simplă hemogramă corect executată sau de biopsia medulară.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se face cu *anemiile mieloftizice* din bolile mielo- și limfoproliferative, în care măduva este invadată cu celule neoplazice. Este prezentă *adeno-*, *spleno-* și *hepatomegalia*, care lipsește în AM.

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția *poate fi favorabilă* în AM provocată de *medicamente sau toxice industriale* dacă se renunță la medicament, se elimină toxicul și dacă măduva răspunde la tratament. AM *provocată de radiații* are *evoluție fatală* (accidentul de la Cernobîl). *Formele cronice pot degenera malign* prin virare către o LAM (leucemie acută mieloidă). *Prognosticul* în general este rezervat.

Forma congenitală transmisă autosomal-recesiv se întîlnește la copii și este asociată cu malformații renale, pigmentația pielii, absența policelui sau radiusului. Se mai numește anemia Fanconi.

Tratament

Tratamentul profilactic se referă la măsurile de protecție a muncii a celor expuși la radiații în servicii de radiologie, centrale atomoelectrice, și la toxice industriale. În idiosincrazia față de medicamente, se întrerupe imediat folosirea medicamentului și se impune renunțarea la el.

Tratamentul curativ are ca *obiective să stimuleze măduva hematopoietică, să combată și să prevină sîngerările* și *infecțiile intercurente*.

Ca mijloace terapeutice amintim transfuziile de sînge, de masă eritrocitară, leucocitară și trombocitară, transplantul de măduvă, androgenii, globulinele antilimfocitare și antitimice, Prednisonul.

Conduita terapeutică. Bolnavii sînt *spitalizați* și *transfuzați cu masă eritrocitară, trombocitară* sau *leucocitară izogrup, izo-Rh*.

Prednisonul în doze mari în asociație cu globuline antilimfocitare are efecte salutare.

Androgenii. Oximetalonul în doză de 2—4 mg/kg corp se dă ca tratament de întreținere. În cure prelungite produce icter colestatic și favorizează apariția cancerului hepatic.

Transplantul de măduvă se practică la iradiați și în formele grave numai în centre specializate.

Rezultatele benefice în vederea vindecării sau obținerii de remisiuni se apreciază pe *criterii clinice* și *hematologice*. Atingerea unor valori de 7—8 gr Hbg, 2—3 mii de leucocite și 80—150 000 trombocite sînt rezultate bune și foarte bune. Vindecări se pot obține în AM provocate de Clorocid și toxice industriale.

Scanned with OKEN Scanner

ANEMII SIDEROBLASTICE (SIDEROACRESTICE)

Definiție

Reprezintă un grup de *anemii cronice refractare la tratamentul clasic, provocate de tulburări în sinteza hemului și în utilizarea fierului.* Hematologic sînt anemii *cu măduvă hiperplazică, bogată în sideroblaști și eritropoieză ineficace,* fapt ce ne explică **microcitoza, hipocromia și scăderea numărului de hematii, creșterea sideremiei și a porfirinelor eritrocitare.**

Sideroblaștii sînt *normoblaști* care conțin în mitocondrii depozite de fier. Cu albastru de Prusia, granulele de fier apar sub forma unor granulații dispuse în jurul nucleului. Hematologii francezi vorbesc de sideroblaști de gradul I, cînd normoblastul prezintă 1—3 granulații de fier, de gradul II cînd prezintă mai multe granulații de fier, de gradul III cînd granulațiile formează un inel în jurul nucleului.

Clasificare și etiopatogenie

Sînt *ereditare* și *cîștigate,* iar formele *cîștigate idiopatice și secundare.*

A. **Anemiile sideroblastice ereditare** sînt *expresia unor defecte intramitocondriale în sinteza hemului și în metabolismul 5 piridoxalfosfatului* (5PF). Se crede că există un deficit parțial de AIA-sintetază și în producerea 5 PF care este un cofactor în activitatea ALA-sintetazei.

După modul de transmitere mendelian al defectului se cunosc două forme. Una *legată de cromozomul X* și transmisă de femei în linia masculină. Simptomele apar în copilărie și adolescență și anemia este sensibilă la tratamentul cu vitamina B_6. *Protoporfirina eritrocitară liberă* este scăzută înaintea tratamentului cu vitamina B_6 și revine la normal după tratament.

A doua formă, *nelegată de cromozomul X,* transmisă *autosomal recesiv,* apare la ambele sexe fiind rezistentă la tratamentul cu vitamina B_6, avînd defecte în metabolismul vitaminei B_6 și formarea de 5 P.F. La acești bolnavi *coproporfirina eritrocitară liberă* este crescută și din acest motiv se bănuiește un deficit de coproporfirinogen oxidază.

B. **Formele cîștigate** sînt *secundare și idiopatice. Cele secundare* se întîlnesc în intoxicații cu alcool, plumb, Clorocid, Hidrazidă, Endoxan și Citozin-arabinoză. În carențele de folați și vitamină B_{12} poate să apară sideroblastoză medulară. Anemiile secundare prin intoxicații și carență de folați se datoresc unor tulburări în sinteza 5 PF.

Scanned with OKEN Scanner

Anemia sideroblastică secundară poate fi întîlnită în *mielofibroză* (splenomegalia mieloidă), în *mielomul multiplu, eritroleucemie* și în *sindroamele mielodisplazice.*

La **anemia sideroblastică idiopatică** cîștigată ne gîndim cînd toate posibilitățile secundare au fost excluse.

Diagnostic

Diagnosticul clinic. După criteriul vîrstei, anemiile sideroblastice ereditare se întîlnesc la copii și adolescenți iar cele cîștigate și idiopatice se întîlnesc la pacienții în vîrstă. Anemiile sideroblastice cîștigate secundare sînt provocate de intoxicații cu alcool, plumb, Clorocid sau apar în cadrul unor hemopatii maligne.

Clinic, bolnavii prezintă simptomele comune ale unei anemii cronice. La acestea se adaugă semnele particulare legate de vîrstă, sex, predispoziție ereditară în cazul anemiilor ereditare. În cele cîștigate, asociază semnele intoxicației cu alcool, plumb semnele unei hemopatii maligne, sau anemia apare în cursul tratamentului cu Clorocid.

Diagnosticul hematologic. *Anemia* este de obicei hipocromă, microcitară dar poate normocromă, normocitară și mai rar macrocitară. Uneori există în sînge două populații de hematii, unele avînd cantități normale de Hbg, altele cantități scăzute. Fierul plasmatic este crescut, iar transferina suprasaturată cu Fe. În anemiile cu evoluție mai îndelungată se pot adăuga semne de hemosideroză cutanată, hepatică, pancreatică și cardiacă.

Măduva hematogenă este *hiperplazică, bogată în sideroblaști de gradul II și III.* Uneori *pot să apară celule blastice în procent ridicat.* Astfel se pot constata eritroblaști bazofili cu nuclei giganți, fragmentați sau eritroblaști multinucleați. Alteori apar microblaști și promielocite în procente critice. Prezența blaștilor sugerează cu tărie transformarea într-o leucemie acută mieloidă (Planșa III, fig. 5).

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția este *lentă progresivă. Prognosticul* este *rezervat*, anemia fiind refractară la tratament. *Complicațiile* care pot surveni sînt *infecțiile intercurente, hemosideroza* și *transformarea blastică.*

Tratament

În *formele secundare se interzice toxicul sau se suprimă medicamentul responsabil de declanșarea bolii.* După răspunsul la vitamina B_6 se împart în anemii sensibile și refractare la B_6. Doza de B_6 este de 100—

Scanned with OKEN Scanner

200 mg/zi timp de 2 luni. În caz de *rezistență la B_6 este inutil de a continua tratamentul.* În acest caz se apelează *la stimulente medulare cum sînt microtransfuziile de masă eritrocitară izogrup,* izo-Rh, pentru a menține un nivel al Hbg la 6—7%. Se pot asocia acidul folic, testosteronul și Oximetalonul (vezi aplazia medulară).

Hemosideroza secundară se previne prin tratament cu Desferioxamină în doză de 1,5—2,5 g/zi, administrată subcutanat. Pentru a mări eficiența agentului chelator se asociază vitamina C cîte o fiolă pe zi. Flebotomia la 1 sau 2 săptămîni este mult mai eficientă.

Rezultatele tratamentului sînt *satisfăcătoare* și apreciate în baza *constantelor hematologice.* Dacă există tendința la virare leucemică se aplică tratamentul citostatic, indicat în LAM.

Scanned with OKEN Scanner

BOLNAVUL CU MANIFESTĂRI HEMORAGIPARE

Sindromul hemoragipar grupează o serie de *boli cu patogenie diferită* și *simptome comune și particulare*, care permit recunoașterea lui chiar la examenul clinic. Patogenic bolile hemoragipare sînt *expresia clinică a unor tulburări complexe în mecanismul hemostazei.*

INFORMAȚII DIN ANAMNEZĂ ȘI EXAMEN OBIECTIV

Simptomele comune sînt sîngerările cutaneo-mucoase, musculare, articulare, tisulare și rareori la nivelul seroasei peritoneale și meningiene.

A. *Pe tegumente și mucoase* sîngerarea apare sub formă de purpură, de echimoze sau mai rar sub forma unor vezicule, uneori bule, pline de sînge.

a. *Purpura* se caracterizează prin apariția unor pete mici, roșii, ca *ciupiturile de purice*, situate pe membrele inferioare, pe gambe, pe coapse sau fese. Pot să apară și la plicile de flexiune și mai rar pe trunchi și membrele superioare. În purpurele cronice, recidivante, rămîn mici pete brune, datorită depunerii de fier, așa-numita purpură pigmentară.

b. *Echimozele* sau sufuziunile sangvine apar sub formă de *pete de mărimi diferite*, de la 1 cm^2 pînă la 5—10 cm^2. La apariție culoarea este *vînătă-violacee* iar *în faza de remisiune* devine *galben-verzuie pînă dispare*. Se metabolizează local hemoglobina care trece apoi în biliverdină, ceea ce ne explică culoarea galben-verzuie.

c. *Veziculele sau bulele* pline cu lichid sangvinolent, se văd mai rar și anume în *toxicoza capilară Frank*, formă particulară de purpură vasculară alergică.

B. *La nivelul mucoaselor* sîngerarea se prezintă semiologic sub diverse aspecte, în raport cu mucoasa la care apare. La nas, sub formă de *epistaxis*, la mucoasa bucală sub formă de *gingivoragii*, la nivelul mucoasei bronșice sub formă de *hemoptizii*. *Hematemeza și melena* sînt manifestări mai rare ale bolilor hemoragipare. Mai des se întîlnește *metroragia*. *Hematuria microscopică* este mai des întîlnită iar cea *macroscopică* (hematurie totală) mai rar întîlnită.

C. *La nivelul țesuturilor și respectiv articulațiilor* sîngerarea apare sub formă de *hematoame subcutanate, hematoame musculare și hemartroze* (hemoragii intraarticulare) *care prin repetare* duc la semianchiloze. *Hematoamele musculare* apar la antebrat, fesă, regiunea lombară și în psoasul iliac. Aceste hemoragii provoacă *durere* și *impotență funcțională musculară* sau *articulară*.

D. *La nivelul seroaselor* sîngerarea apare la nivelul *peritoneului* sub formă de *peteșii* iar la nivelul *meningelui* provoacă *hemoragii cerebromeningee*. Simptomele clinice la nivelul peritoneului sînt date de iritația peritoneală iar la nivelul meningelui sînt provocate de iritația meningeală sau hipertensiunea intracraniană (HIC).

Scanned with OKEN Scanner

Simptomele particulare. În raport cu boala de bază sîngerările prezintă unele particularități care permit orientarea diagnosticului.

Astfel, în *purpurele vasculare și trombopenice*, fenomenele hemoragipare apar sub formă de *purpură, gingivoragii, epistaxis. În purpura trombopenică metroragia* este des întîlnită. În purpurele vasculare și trombopenice, hemoragiile *la nivelul meningelui sînt foarte rare.* În purpura vasculară autoimună, *peteșiile peritoneale* determină manifestări de *abdomen acut*, traduse prin *durere* și *apărare musculară.*

În hemofilie sîngerarea se prezintă sub formă de *epistaxis, gingivoragii, echimoze cutanate, hematoame subcutanate, musculare și hemoragii în articulațiile genunchilor și coatelor.* Sîngerările hemofilicului au anumite particularități care sugerează diagnosticul. Apar *spontan* sau *după traumatisme minore* (suflarea nasului, mici lovituri la membre, la efectuarea unui pas greșit, după extracții dentare, plăgi tăiate sau intervenții operatorii). *Sîngerările sînt prelungite, greu de stăpînit cu hemostatice obișnuite.* Se opresc numai cu *sînge proaspăt, plasmă liofilizată, crioprecipitate cu factori antihemofilici.* Sîngerările din hemofilia B se opresc cu sînge integral și plasmă conservată. În hemofilii sîngerările se întîlnesc numai la bărbați. În hemofilie, sîngerările sub formă de hemoptizie, hematemeză, melenă și hematurie apar foarte rar.

În sindroamele hemofiloide (SH) prin deficit de complex protrombinic sau deficit de factor X, XI și XII, sîngerările sînt *moderate* și se traduc prin *echimoze, gingivoragii, epistaxis* și mai rar *hematoame subcutanate.*

În coagulopatia intravasculară diseminată (CID) *sîngerarea este severă* și *apare în contextul unei boli grave* (ciroză, cancer, septicemii) *sau pe masa de operație* și este însoțită de *hipotensiune, colaps* și *semne de insuficiență acută pulmonară, renală* și *suprarenală.*

Examen fizic obligatoriu

La orice bolnav cu sîngerare cutaneo-mucoasă se examinează atent *tegumentele* și *mucoasele vizibile.* Se stabilește topografia și tipul sîngerării (peteșii, echimoze, gingivoragii etc.).

Mușchii și articulațiile se examinează cu blîndețe și se *imobilizează în extensie la bolnavul cu hemofilie.* Articulațiile prezintă semne celsiene în purpura vasculară reumatică și de hemartroză în hemofilie.

Ganglionii limfatici, splina și *ficatul* sînt obligatoriu de cercetat. O *micropoliadenopatie* cu *splenomegalie* de gradul I acompaniază purpura din leucemiile acute sau purpura din LED. *Splenomegalia* se întîlnește și în purpura trombopenică.

Examenul abdomenului. În purpura Henoch (forma abdominală) se constată *apărarea musculară* și adesea bolnavii sînt operați inutil pentru o apendicită acută. Alții prezintă *crampe abdominale* și *scaune diareice cu sînge.*

Simptome nervoase. Nu uităm să cercetăm, mai ales dacă bolnavul prezintă *cefalee și tulburări de cunoștință*, semnele *de iritație meningee și HIC (hipertensiune intracraniană).* Examenul *fundului de ochi* făcut de oftalmolog sau neurolog *este obligatoriu.*

Scanned with OKEN Scanner

Rememorarea fiziopatologică

Sindroamele hemoragipare sînt rezultatul unor tulburări în *mecanismul normal al hemostazei* care are loc în trei timpi : *vascular, trombocitar* și *plasmatic.*

Timpul vascular. Vasul lezat intervine în hemostază prin vasoconstricție provocată de *eliberarea locală de prostaglandine vasoconstrictoare.* Reflex, intervin și catecoli de la nivelul alfareceptorilor vasculari. Endoteliul vascular eliberează și un factor tisular — *tromboplastina tisulară* — care activează coagularea pe cale extrinsecă. Practic *se activează în cascadă factori VII, V* și *X* în prezența *ionului de Ca,* pentru a forma *tromboplastina activă* care acționează asupra *protrombinei* pe care *o transformă în trombină.*

Timpul trombocitar. Trombocitele prin adezivitate se fixează de buzele plăgii, suferă un proces de agregare și *formează cheagul sau dopul trombocitar.* Agregarea trombocitelor se face prin intermediul glicoproteinelor de membrană și a factorului von Willebrand. Prin procesul de agregare pun în libertate ADP, serotonină și tromboxani care au efecte vasoconstrictoare puternice și potențează efectele vasoconstrictoare locale induse de peretele vascular. Trombocitele eliberează și F_3 *care activează factorii VIII și IX din calea intrinsecă.* Tardiv trombocitele pun în libertate și trombastenina — proteină retractilă — care asigură *retracția cheagului.*

Timpul plasmatic. Prin cooperarea factorilor din calea *extrinsecă și intrinsecă* are loc formarea *cheagului roșu* care asigură o hemostază eficace. În ochiurile rețelei de fibrină se fixează hematiile care dau culoarea roșie cheagului sangvin. În această fază participă *factorii plasmatici ai coagulării : fibrinogenul, protrombina, factorii VIII, IX, X, XI, XII, XIII* (fig. 32 *a* și *b*).

Aceștia sînt activați în *cascadă* trecînd din forma inactivă în forma activă. Pe *cale extrinsecă* activarea coagulării este declanșată de factorul tisular în prezența căruia se activează FV care împreună cu *FX și* Ca^{++} duce la formarea tromboplastinei active (TA). Aceasta în prezența Ca transformă protrombina în trombină.

Pe cale intrinsecă, activarea coagulării este declanșată de *prekalicreine* (PK) și *kininogenii* cu greutate moleculară mare. Acești stimulatori plasmatici activează *F XII, XI, IX, VIII, V și X* formînd pe calea intrinsecă TA la care cooperează și F_3 trombocitar.

Calea comună a activării coagulării este reprezentată de F X, F V și Ca.

Urmează faza *formării trombinei* în care protrombina sub acțiunea TA și în prezența Ca^{++} se transformă în *trombină.*

În faza formării fibrinei, fibrinogenul este transformat *de trombină în prezența* Ca^{++} *în fibrină.*

Retracția cheagului are loc *in vivo* după 25—30 minute și este realizată de trombostenina eliberată de trombocite.

Liza cheagului sau organizarea fibroasă a lui are loc în mai multe zile, asigurînd permeabilizarea vasului.

Scanned with OKEN Scanner

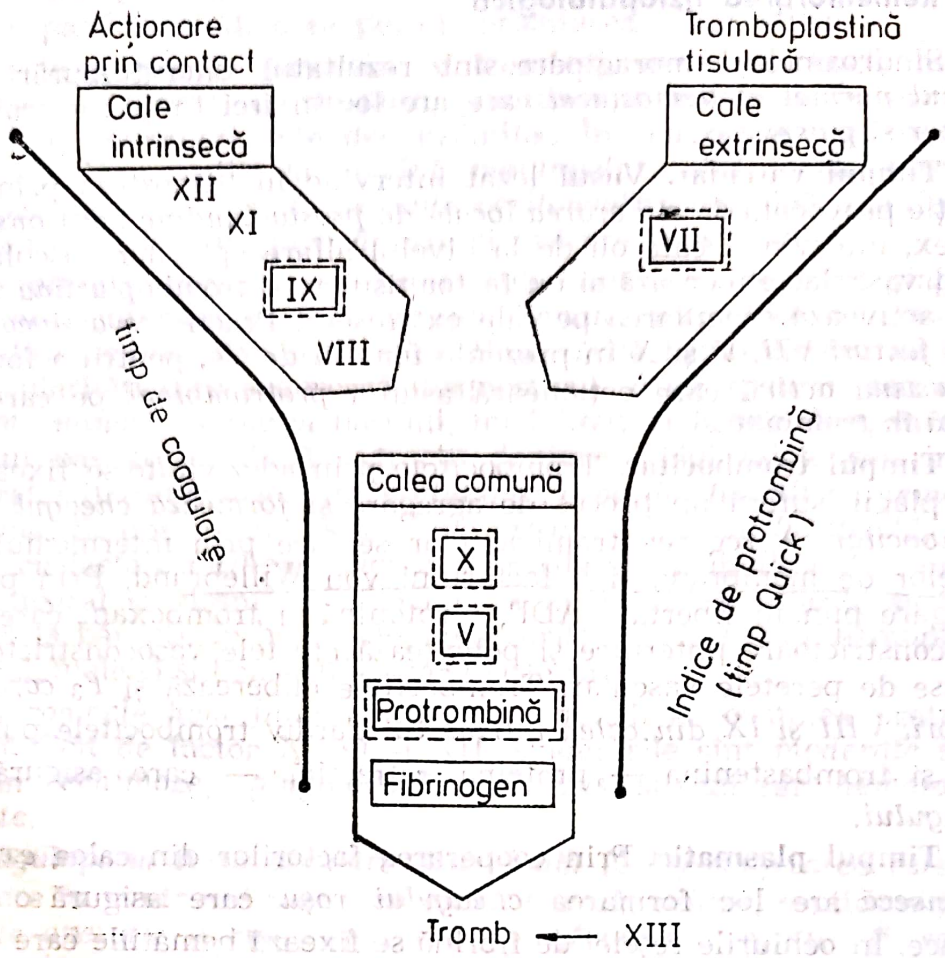


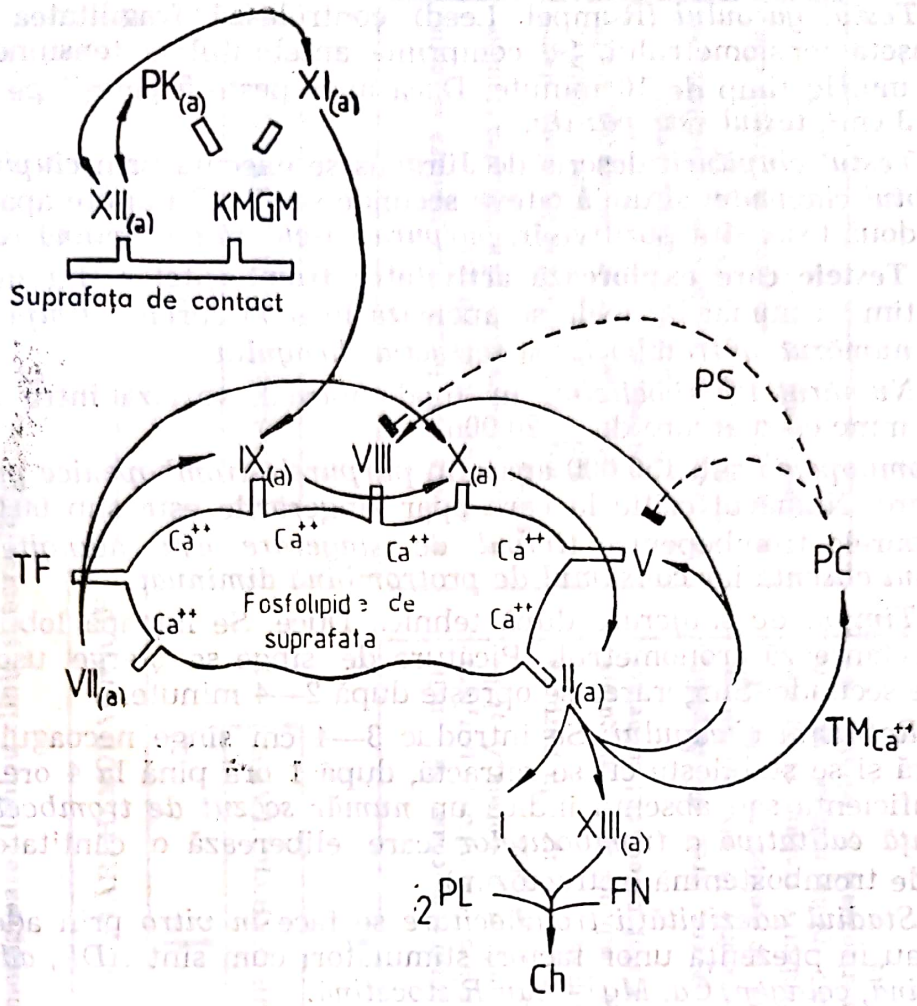
Fig. 32, *a*. Schema clasică a coagulării.

Sistemul anticoagulant care limitează formarea cheagului la nivelul vasului lezat este reprezentat de trombomodulină (TM), proteina C, proteina S și AT III (antitrombină III). TM eliberată de endoteliile vasculare activează proteina C și proteina S (cofactor al proteinei C) inhibînd activitatea F VIII și F V limitînd astfel formarea de TA. Un factor important este AT III care blochează formarea și acțiunea trombinei.

Retracția cheagului are loc *in vivo*, după 25—30 minute și poate fi supus fibrinolizei, prin *intervenția sistemului* fibrinolitic la care participă *plasminogenul*, activat de un factor tisular TAP (activator tisular de plasminogen). Pe această cale *plasminogenul* este transformat în *plasmină* cu rol fibrinolitic. În condiții patologice mai participă și factorul necrotic tisular, leukinele I L_1, I L_2, *urokinaze*, *streptokinaze* și alte enzime tisulare. Un puternic inhibitor plasmatic al fibrinolizei este alfa-2-*antiplasmina*.

Se poate compara procesul de hemostază cu o *dramă* care are loc în *trei acte și 5 tablouri*. Scena este reprezentată de vasele și țesuturile

Scanned with OKEN Scanner



KMGM — kininogeni de mare greutate moleculară
PK — prekalicreina
$TMCa^{+2}$ — trombomodulina Ca^{+2}
TF — factor tisular
α_2PL — alfa 2 antiplasmina
PS — proteina S
PC — proteina C
Ch — cheag
FN — fibronectina
(a) — activ

Fig. 32, *b*. Schema modernă a coagulării.

lezate. *Participă 13 „actori plasmatici"* din care *3 sînt „eroii dramei"* iar *10 sînt „figuranții"*. Trombocitele sînt *„eroinele" dramei* fiind sortite pieirii. *Fibrinogenul* este „supus morții" prin metamorfoză. Ca^{++} este „marele intrigant al scenei", instigă la intervenție pe cei 10 figuranți (factori plasmatici inactivi) care intră și ies din scenă.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

În fața unui bolnav cu manifestări hemoragipare *apelăm diferențiat* și în funcție de *datele clinice* la o serie de *teste* care explorează *starea vasului, numărul* și *calitatea trombocitelor* și la o serie de teste care cercetează *coagularea plasmatică*.

A. **Testele care explorează fragilitatea capilară** sînt testul garoului și testul ciupiturii.

a. *Testul garoului* (Rumpel Leed) controlează fragilitatea capilară cu manșeta tensiometrului. Se comprimă antebrațul la tensiunea medie de 120 mmHg timp de 10 minute. Dacă apar peste 5 peteșii pe o suprafață de 3 cm², *testul este pozitiv.*

b. *Testul ciupiturii* descris de Jürgens se execută prin *ciupirea pielii dedesubtul claviculei* și după cîteva secunde sau 1—2 minute apar peteșii. Aceste două teste sînt pozitive în *purpura vasculară autoimună reumatică.*

B. **Testele care explorează activitatea trombocitelor** sînt numeroase și amintim că numai la unele se apelează în mod curent : *timpul de sîngerare, numărul de trombocite* și *retracția cheagului.*

a. *Numărul trombocitelor* în mod normal variază între 150.000—300.000/mmc cu o eroare de ± 20 000.

Trombopenia sub 150 000 apare în *purpurele trombopenice primare și secundare.* Numărul critic la care apar sîngerările este sub 60 000 mmc. În purpurele trombopenice *timpul de sîngerare este alungit, retracția cheagului absentă* iar *consumul de protrombină diminuat.*

b. *Timpul de sîngerare* după tehnica Duce. Se înțeapă lobul urechii și se declanșează cronometrul. Picătura de sînge se șterge ușor din 30 în 30 de secunde. Sîngerarea se oprește după 2—4 minute.

c. *Retracția cheagului.* Se introduc 3—4 cm sînge necoagulat într-o eprubetă și se stabilește cît se retractă, după 1 oră pînă la 4 ore. Retracția insuficientă sau absentă indică un *număr scăzut de trombocite* sau o *deficiență calitativă a trombocitelor* care eliberează o cantitate insuficientă de trombostenină (retractozim).

d. *Stadiul adezivității trombocitare* se face *in vitro* prin aderarea la sticlă sau în prezența unor factori stimulatori cum sînt *ADP, adrenalină, serotonină, colagen, Ca, Mg^{++} sau Ristocetină.*

e. *Testele imunologice* indicate în stadiul *purpurelor trombopenice autoimune* se face în *laboratoarele specializate.* Se cercetează testul Coombs antiplachetar, dozarea complementului seric și consumul antiglobulinic.

C. **Testele care explorează separat calea intrinsecă sau calea extrinsecă** a coagulării se fac în *laboratoare specializate.* În mod curent se practică următoarele analize : *indicele de protrombină, consumul de protrombină, timpul de coagulare și dozarea fibrinogenului.*

a. *Timpul de consum al protrombinei* (TCP) constă în determinarea timpului de coagulare a protrombinei rămase în ser cu ajutorul tromboplastinei. Valoarea normală este de 40—80 secunde. Scurtarea TCP denotă o deficiență a factorilor V, VII și X (complex protrombinic) cît și a factorilor VIII și IX. Alungirea timpului se datorește intervenției factorilor antitrombinici.

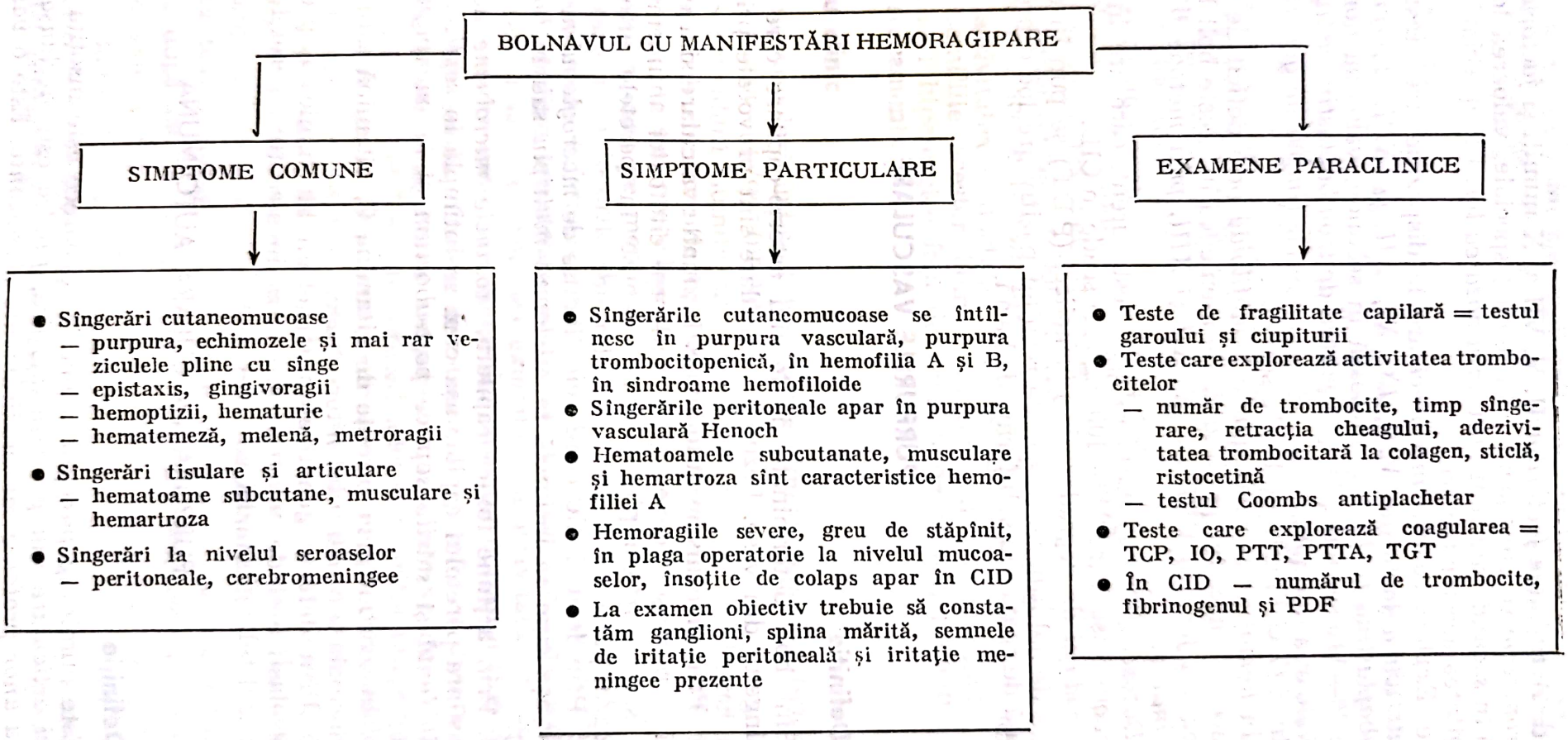
b. *Timpul de coagulare* (TC) Lee White explorează global cele trei faze ale coagulării ; în mod normal este de 6—12 minute.

c. *Timpul Quick (TQ)* și *indicele de protrombină* explorează *faza extrinsecă* a coagulării, adică factorii II, V, VII și X. TQ are valori normale ; 13—16 secunde. *Indicele de protrombină (I P)* se exprimă în procente prin raportarea valorilor găsite la o plasmă martor normală, a cărei activitate este de 100%. Valoarea patologică este sub 60—70%. *T Q este alungit iar I P este procentual scăzut în boli hepatice și în deficitele factorilor V, VII și X.*

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 38

Bolnavul cu manifestări hemoragipare : tablou clinic și paraclinic



Scanned with OKEN Scanner

d. *Activitatea factorilor* II, V, VII și X numiți și *factorii complexului protrombinic* se efectuează prin tehnici speciale, valoarea lor fiind apreciată *în secunde sau cantitativ prin dozarea lor*. I P apreciază de asemenea activitatea acestor factori.

e. *Explorarea căii intrinseci* are la dispoziție trei teste și *dozarea cantitativă a factorilor VIII, IX, XI, XII și XIII. Timpul parțial de tromboplastină (P T T)* se măsoară în secunde, valoarea normală variind între 70—110 secunde. *Timpul parțial de tromboplastină activată* (P T T A) are valoarea normală de 45—60 secunde iar *timpul de generare a tromboplastinei (T G T)* este de 8—12 secunde.

În hemofilie și sindroamele hemofiloide prin deficit de factor X, XI, XII acești *timpi sînt prelungiți*. De asemenea în aceste boli hemoragipare *se dozează factorii VIII, IX, X, XII și XIII, prin metode biochimice sau radioimune*.

Dozarea fibrinogenului este un test curent, care are în mod normal valori cuprinse între 200—400 mg% și scade în CID.

Produșii de degradare ai fibrinolizei (P D F) se pun în evidență prin reacția de aglutinare. În caz de rezultat pozitiv are loc o precipitare netă în spiță de roată sau sub formă de hartă.

PURPURELE VASCULARE

Definiție

Sînt boli determinate de leziuni arterio-capilare care permit ieșirea sîngelui din vase. Leziunile vasculare sînt provocate prin mai multe mecanisme :

1. **Prin mecanisme autoimune.** Leziunile vasculare sînt expresia unei reacții hiperergice generate de anticorpi citotoxici antimembrană bazală (MB) sau prin complexe imune depuse în peretele arteriolo-capilar. Este cazul purpurei vasculare autoimune.

2. Prin **leziuni ale capilarelor** induse de *macroglobuline* sau *crioglobuline* așa cum se întîmplă *în mielomul multiplu* sau în *boala Waldenström*.

3. Prin **acțiune toxică capilară,** *toxinele microbiene* acționează direct asupra peretelui capilar așa cum se întîmplă în *septicemii*, în *endocardita lentă* și *stările septice post-abortum și în meningita meningococică*.

4. În scorbut prin **carența de vitamina C,** vitamină care asigură sinteza normală a cementului intercelular.

5. Prin **defecte genetice** în structura biochimică a proteinelor, fibrelor elastice și de colagen care intră în structura peretelui arteriolar. Este cazul telangiectaziei Rendu-Osler.

PURPURA VASCULARĂ AUTOIMUNĂ

Definiție

Este numită și *purpură reumatică* deoarece este însoțită și de *manifestări articulare sau purpură alergică, fiindcă* este *declanșată și de folosirea unor proteine sau medicamente alergizante*. Este o *vasculită auto-*

Scanned with OKEN Scanner

imună tradusă prin leziuni ale capilarelor din piele, din sinovia articulară, din tubul digestiv și mai rar din rinichi, peritoneu și foarte rar din seroasa meningeală.

Etiopatogenie

Leziunile sînt provocate prin *anticorpi citotoxici anti-MB* sau prin *depunerea de complexe imune*. Cu ajutorul imunofluorescenței s-a dovedit că acești anticorpi au în compoziția lor *IgA și mai rar IgM*.

Apariția anticorpilor este consecința unei *reacții hiperimune de tip II sau III declanșate de diverse antigene care vin în contact cu celulele imunocompetente*. Este vorba de *infecții streptococice, infecții virale* (virusul gripal, paragripal, micoplasme), de proteine străine din vaccinuri sau seruri imune (antibacteriene, antivirale și mixte). Nu trebuie să uităm unele medicamente sensibilizante cum sînt Aspirina, Antipirina, Chinina, Chinidina, Fenilbutazona, Indocidul, Nitrofuranul, Piramidonul, penicilinele și antidepresivele triciclice care sînt incriminate în geneza bolii. Ca alt factor de risc, trebuie să avem în vedere și *predispoziția ereditară*, deoarece aceste reacții hiperergice capilare apar pe fondul unor deficite în activitatea limfocitelor care asigură apărarea umorală și celulară. În familiile acestor bolnavi descoperim boli alergice, boli de colagen, reacții hiperergice față de veninul de albine, proteine alimentare sau medicamente.

Tablou clinic

Purpura vasculară îmbracă *trei forme clinice : forma articulară, abdominală* și *toxico-capilară* (gravă).

Forma articulară numită și *purpură Schönlein* debutează acut cu *febră, dureri poliarticulare* de tip poliartrită reumatică. Fenomenele articulare sînt însoțite sau precedate de urticarie, erupție purpurică. *Erupția peteșială* este situată pe membrele superioare, pe fese, mai rar pe abdomen, torace și la locurile de presiune. *Localizarea predilectă* a purpurei pe membrele inferioare se explică prin *acțiunea forței gravitaționale* care în poziție ortostatică apasă asupra unor capilare lezate prin mecanismele arătate. La presiunea exercitată de gravitație are loc *extravazarea sîngelui* din vase care determină apariția purpurei (fig. 33).

Forma abdominală Henoch debutează tot *febril*, cu *dureri abdominale difuze*, însoțite de *diaree sangvinolentă* și *semne de iritație peritoneală*. Fenomenele abdominale preced adesea apariția purpurei și bolnavii sînt uneori operați din cauza semnelor de iritație peritoneală. Simptomele intestinale se datoresc lezării capilarelor din mucoasa intestinală și seroasa peritoneală. Așa se explică diareea sangvinolentă și semnele de iritație peritoneală, hiperestezia și apărarea musculară. La copii apare — ca o complicație a bolii — *ocluzia prin invaginare*.

Forma toxico-capilară — toxicoza Franck — este o *formă gravă* care apare după sau în cursul unei *infecții streptococice sau virale*. Debutul este acut cu *febră, stare toxico-septică*. Bolnavul este *apatic*, zace în pat cu o stare de prostație. Pe tegumente alături de *erupția purpurică*, apare a *erupție veziculoasă* formată din vezicule sau din bule pline cu un exsudat serosangvinolent sau sangvinolent. La pulpa degetelor, pe

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 33. Purpură vasculară Schönlein (după Chessell).

Fig. 34. Purpură vasculară în meningita meningococică (după Chessell).

gambe, pe gland și labii pot să apară *leziuni necrotice*. Bolnavul prezintă *tahicardie, hipotensiune, tendință la colaps* și *oligoanurie*. Este obligatorie supravegherea bolnavului, dozarea electroliților, a ureei și creatininei și a PDF căci poate evolua către CID.

Diagnostic pozitiv

În forma articulară și abdominală prezența purpurei ușurează diagnosticul. Cînd fenomenele articulare sau abdominale preced erupția, diagnosticul poate întîrzia. *Testele Rumpell-Leed* și *Jűrgens sînt pozitive*. Testele care cercetează activitatea trombocitară și a coagulării plasmatice sînt normale. *Cercetarea imunologică* are în vedere dozarea proteinelor de fază acută, dozarea imunoglobulinelor, titrul ASLO, căutarea streptococului în exsudatul faringian și în cazul unei viroze ; determinarea RFC (reacția de fixare a complementului seric) și anticorpilor antivirali.

Diagnostic diferențial

Are în vedere *purpurele trombopenice primare și secundare, purpurele toxiinfecțioase* (fig. 34), *purpura din mielom și boala Waldenström*.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție, prognostic, complicații

Purpurele vasculare în forma articulară și abdominală au *prognostic favorabil*. Se pot complica cu leziuni renale dovedite de *prezența proteinuriei și hematuriei*. Toxicoza capilară are prognostic rezervat ducînd la moarte prin CID și colaps.

Tratament

Are ca *obiective și mijloace* tratarea infecțiilor streptococice cu Penicilină, sau Eritromicină. Combaterea procesului autoimun se face cu Prednison iar a fragilității capilare cu vitamina C ori Tarosin. Bolnavul este sfătuit să renunțe la vaccinări, seroterapie și la medicamente alergizante cînd purpura este declanșată de acești factori de risc.

Conduita terapeutică. În *forma Schönlein și Henoch* administrăm 14 zile *Penicilină* în doze de 1,2 milioane la 4 ore sau *Eritromicină* cîte 2 tablete de 200 mg la 4 ore. *Prednisonul* se administrează în doză de 40—60—80 mg/zi după metoda palierului. Ca tonice capilare dăm cîte 3 tablete/zi de vitamina C și Tarosin. La bolnavii cu hematurie repausul la pat este prelungit 4—6 săptămîni, cu regim hiposodat și sărac în proteine în această perioadă de timp. Apoi sînt dispensarizați și tratați cu Moldamin pentru a preveni instalarea glomerulonefritei.

În forma Franck se combate *colapsul*, se *previne CID* și se combat *tulburările hidroelectrolitice și oligoanuria*. Se aplică tratament cu HHC în doză de 500—1 000 mg pe 24 ore, în perfuzie de glucoză 5% cîte 1 1/24 ore. Se adaugă perfuzii saline și bicarbonatate. CID se previne prin tratare cu crioprecipitate de plasmă proaspătă, transfuzii de masă eritrocitară și trombocitară și la nevoie Heparină în doze mici (vezi capitolul CID).

Rezultatele tratamentului sînt bune în formele articulară și abdominală tratate cu Prednison și antibiotice. Se apreciază clinic și prin testele paraclinice urmărite dinamic. Rezultatele pot fi mulțumitoare sau insuficiente în forma Franck complicată cu CID și colaps.

TELANGIECTAZIA EREDITARĂ RENDU-OSLER

Definiție

Este o *microangiectazie cu suport genetic transmisă autosomal dominant și caracterizată prin apariția pe tegumente și mucoase a unor dilatații arterio-venoase*. Aceste microangiectazii au mărimea unor gămălii de ac și au o culoare rubinie. Se dezvoltă în timp și se manifestă clinic după 25—30 sau 40 de ani de evoluție. Din acest motiv boala este diagnosticată tardiv.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Aceste dilatații se datoresc unor *deficite genetice în structura proteinelor* care alcătuiesc peretele arteriolar, deficiențe în calitatea și proprietățile vîscoelastice ale fibrelor de reticulină, colagen și elastină. Din acest motiv, sub acțiunea presiunii arteriale exercitată în timp, arteriolele și capilarele se dilată și apar clinic după 3 decenii de evoluție a bolii. Se rup și dau hemoragii.

Tablou clinic

Se cunosc în raport cu localizarea *trei forme clinice : cutaneo-mucoasă, viscerală* și *anevrismală*.

Forma cutaneo-mucoasă. Se caracterizează prin apariția de *microangioame rubinii pe față, pe buze, limbă, mucoasa bucală* și *nazală*. Clinicienii clasici au observat că acestea sînt localizate cu predilecție în teritoriul de inervație a nervului trigemen. La agresiune mecanică se rup și sîngerează. Astfel suflatul nasului, masticația, deglutiția declanșează epistaxis, gingivoragii și respectiv sîngerare linguală. Sîngerările fiind cronice și neglijate duc la anemie feriprivă.

Forma viscerală : microangioamele sînt localizate pe mucoasa bronșică, digestivă, gastrică, intestinală, mucoasa uterină sau în capilarele glomerulare, prin rupere provocînd hemoptizie, hematemeză, melenă, metroragie sau hematurii repetate (uneori coexistă cu hemangioame ale feței așa cum prezentau Manole și Ionuț în „Frații Jderi“ de Mihail Sadoveanu).

Diagnosticul pozitiv întîmpină dificultăți pretînd la diagnostic diferențial, cu o serie de boli care dau sîngerări la nivelul acestor mucoase (cancer pulmonar, tuberculoză pulmonară, ulcer gastric, cancer gastric și intestinal, metropatii hemoragice și hematurii de cauze prerenale, renale și post renale). Ne scapă din acest motiv diagnosticul cînd boala are localizări aleatorii.

Forma anevrismală în care *telangiectazia cutanată* sau *viscerală este asociată cu anevrisme arteriovenoase pulmonare, hepatice, splenice, cerebrale* și *retiniene*. În asemenea situații numai angiografia selectivă stabilește diagnosticul pozitiv. Util este examenul oftalmologic care decelează *microanevrisme retiniene*. În *anevrismele hepatice* se aude un suflu sistolic în aria hepatică. *Prin rupere* dau *hemoptizii mari sau hemoragii intraperitoneale*. Grave sînt *rupturile anevrismelor cerebrale* care dau leziuni focale (afazie și hemiplegie).

Evoluție, prognostic, complicații

Evoluția este favorabilă în formele simple și cu localizare viscerală. Se pot complica cu *anemie feriprivă*. *Hemoragiile digestive* pun problema *transfuziilor* dacă sînt mari și sînt însoțite de *șoc hipovolemic*. *Formele anevrismale* care dau *hemoragii intraperitoneale* necesită *intervenție chirurgicală*. În localizările cerebrale sau oculare au loc hemoragii cerebrale sau retiniene care lasă sechele majore : hemiplegii sau pierderea vederii.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Are ca *obiective și mijloace oprirea sîngerării, combaterea anemiei* și *uneori a șocului hipovolemic*. În formele cu localizare nazală sau bucală se fac : tamponare, aplicare de bureți de fibrină, de trombină și hemostatice. Cîteva zile se aplică tratament injectabil cu 1—2 fiole de Venostat, Etamsilat de sodiu ori Dicynone. La nevoie se poate face cauterizare nazală sau linguală cu zăpadă carbonică a macroangioamelor telangiectatice.

În formele viscerale cu hemoragie digestivă și șoc hipovolemic recurgem la *transfuzii* și chiar *intervenție chirurgicală* cu *ligatura telangiectazei*.

PURPURELE TROMBOCITARE

Generalități. Purpurele trombocitare (PT) sînt cauzate frecvent de *scăderea numărului de trombocite și mai rar de alterarea calitativă a trombocitelor*. Deosebim din acest punct de vedere purpure trombopenice și purpure tromboastenice.

Purpurele trombopenice recunosc 3 mecanisme de producere : distrugerea trombocitelor, producția scăzută sau consumul mare de trombocite.

A. *Distrugerea, liza trombocitelor* normale morfofuncțional are loc în vase sau în splină prin 3 modalități :

a. *Prin autoanticorpi antitrombocitari* generați de o *reacție hiperimună de tip II sau chiar III*. Reacția apare ca răspuns paradoxal al unor subiecți față de *infecții virale, streptococice, medicamente sensibilizante* sau *după administrarea de proteine străine* (seruri, vaccinuri).

b. *Prin alloanticorpi* după *transfuzii repetate* care nu provin de la donatori unici așa cum se întîmplă în *hemofilie* sau în *anemiile hemolitice corpusculare dependente de transfuzii*.

c. *Prin hiperfagie splenică* întîlnită în bolile cu *hipersplenism*, unde trombocitele alături de hematii și leucocite sînt fagocitate de macrofagele splinei. Se crede că *splina participă* și în *reacțiile autoimune* prin producția de *anticorpi antitrombocitari*.

B. *Producția scăzută de trombocite* este secundară *insuficienței măduvei hematopoietice*. Această insuficiență are loc în *aplazia medulară* (provocată prin variate mecanisme), în *anemiile mieloftizice din bolile mielo- și limfoproliferative*, în unele colagenoze și în anemiile hemolitice corpusculare (prin criză de aplazie).

C. *Consumul mare de trombocite* în arteriole și capilare, cu formare de microtrombi are loc în *CID* și *anemiile microangiopatice* (vezi capitolele respective).

Scanned with OKEN Scanner

PURPURA TROMBOPENICĂ AUTOIMUNĂ WERLHOF

Definiție

PTA (purpura trombopenică autoimună) este o *diateză hemoragică* provocată prin *anticorpi antiplachetari* sau prin *hiperfagie splenică*. Anticorpii antiplachetari sînt consecința unei reacții hiperimune de tip II cu anticorpi citotoxici antitrombocitari. De remarcat că trombocitele îmbrăcate cu acești anticorpi sînt rapid fagocitate în splină. *Reacția hiperergică* este declanșată de *infecții streptococice, infecții virale, de proteine străine* (seruri imune sau vaccinuri) și *de unele medicamente*. Acești factori de risc au fost menționați la purpura vasculară. Important este pentru medic să constate aceasta în cursul anamnezei.

Incidența și prevalența. PTA este o *boală a vîrstelor tinere*, interesînd școlarii, adolescenții și tinerii. Raportul F/B este de 3/1.

Tablou clinic

Cazul *princeps*, a fost descris de Werlhof, la o fetiță care la pubertate, a prezentat prima menstră prelungită și greu de oprit. În scena clinică domină *sîngerările cutaneo-mucoase* traduse prin *purpură, epistaxis, gingivoragii, hematurii* sau *metroragii prelungite*. Foarte rar au fost descrise *hemoptizii, hematemeze* și *melene*.

Diagnostic hematologic

Are la dispoziție *timpul de sîngerare* și *retracția cheagului* care sînt prelungite, iar consumul de protrombină este scăzut. *Numărul de trombocite este scăzut* și *sîngerările apar cînd acestea scad sub numărul critic de 70—80 000. Durata de viață* a trombocitelor marcate cu Cr^{15} este redusă la cîteva ore (planșa III, fig. 6).

Testele de adezivitate și *agregare trombocitară* la sticlă, colagen, ADP, adrenalină sînt normale. Puncția medulară relevă o megacariopoieză normală.

Explorarea imunologică

Proteinele de fază acută sînt prezente, titrul ASLO este ridicat în cazul infecției streptococice. *Testul Coombs trombocitar este pozitiv*, în formele autoimune cu anticorpi antitrombocitari. Nu s-au cercetat limfocitele T și subpopulațiile lor în sîngele periferic, dar fenotipul limfocitar trebuie să arate creșterea CD_4 și scăderea CD_8.

Diagnostic pozitiv

Se susține pe baza sîngerărilor cutaneo-mucoase și a probelor paraclinice descrise mai sus.

Diagnostic diferențial

Se discută în funcție de *purpurele vasculare, purpurele trombopenice secundare din bolile autoimune, bolile mielo- și limfoproliferative* și din *anemiile hemolitice microangiopatice*.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție, prognostic, complicații

La 75% din bolnavi *boala se vindecă*, la restul boala *se poate croniciza* evoluînd cu perioade de agravare și ameliorare. *În formele cronice* din cauza pierderilor de sînge apare *anemia feriprivă*. *Prognosticul* este *rezervat în formele cronice* care pot fi însoțite și de hipersplenism.

Tratament

Are ca obiectiv *oprirea sîngerărilor prin combaterea procesului autoimun* sau *prin hiperfagie splenică*, la dispoziție avînd corticoterapia, splenectomia, transfuziile de masă eritrocitară și la nevoie imunodepresoarele. *Anemia feriprivă* beneficiază de *feroterapie*.

Conduita terapeutică. Se începe tratamentul prin administrare de Prednison în doză de 40—60—80 mg respectînd metoda palierului. Se asigură aport de proteine, reducerea sării de bucătărie. Durata medie este de 4—6 săptămîni, rar fiind nevoie de 6—8 luni pentru obținerea vindecării. Cam 24% din bolnavi *nu răspund la corticoterapie* sau necesită *doze mari cu efecte iatrogene nedorite*. În această situație se apelează la *splenectomie*, îndepărtînd „ucigașul". Aproape 1/3 din bolnavii splenectomizați necesită tratament cu Imuran sau Ciclofosfamidă pentru 4—6 luni, uneori timp îndelungat, în dozele cunoscute. Pentru a potența efectul primelor două citostatice unii autori preferă asocierea cu Vincristină, cîte 1 fiolă la 2—3 săptămîni, în total 4—6 fiole pe cură, cu rezultate bune. O parte din bolnavii tratați cu citostatice se pot vindeca. Dacă sîngerările sînt mari recurgem la transfuzii de masă eritrocitară și trombocitară izo-grup, izo-Rh. *Plasmafereza* se aplică în centre specializate.

Rezultatele tratamentului cu Prednison și plasmaferează sînt foarte bune, splenectomia și citostaticele completînd aceste rezultate benefice. Numai un număr mic de bolnavi se *cronicizează* sîngerînd cronic și după splenectomie și citostatice. *Aprecierea rezultatelor* are în vedere dispariția simptomelor clinice și normalizarea testelor de laborator, care duce la vindecare sau în unele cazuri la cronicizare.

PURPURELE TROMBOASTENICE

Definiție

Sînt boli hemoragipare în care *sîngerările se datoresc unor defecte calitative ale trombocitelor*. Numărul trombocitelor este normal, dar capacitatea lor de *aderare, agregare* și de *retracție a cheagului sînt deficitare*. Aceste trombocite sînt sărace în ADP, F 3 și F 4, în tromboxani și trombostenină.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Unele sînt ereditare cum este *purpura WILLEBRAND* și *purpura GLANZMANN* (întîlnite mai frecvent de pediatri). Internistul se confruntă și cu *purpurele trombastenice iatrogene*, induse de medicamentele care inhibă *sinteza de tromboxani și ADP*. Apar după tratamente prelungite cu Aspirină, Persantin, Fenilbutazonă, Indocid și Chinidină. Pe plan clinic se manifestă prin epistaxis, gingivoragii, echimoze.

Diagnostic de certitudine

Este stabilit de *alungirea timpului de sîngerare, deficiențe în aderarea la sticlă, colagen, Adrenalină, Trombină*. Numărul de trombocite și retracția cheagului sînt normale.

Tratament

În purpurele iatrogene se întrerupe medicația, se ajustează doza și se dau tonice capilare, vitamina C, Tarosin, Venostat. Cele congenitale aparțin domeniului pediatrului.

Scanned with OKEN Scanner

COAGULOPATII

HEMOFILIA

Definiție

Este o *boală hemoragipară — o coagulopatie — cu caracter ereditar legată de sex și transmisă recesiv de femei la o parte din fiii lor.* Defectul este purtat de cromozomul X, practic de gene anormale care controlează sinteza factorului VIII și IX situate pe acest cromozom. *Un bărbat hemofilic transmite* starea de purtător *la toate fiicele sale,* iar *acestea la 50% din fiii lor. Femeile purtătoare transmit hemofilia la 25% din fiii lor.* Excepțional femeile fac hemofilie dacă moștenesc de la ambii părinți cîte un cromozom X anormal.

Istoric. Boala a sărăcit în urmași de sex masculin familiile regale din Anglia, Spania și Rusia, prințesele fiind purtătoare de cromozom X anormal. Chiar regina Elisabeta a II-a a Angliei declara medicilor „biata noastră familie este persecutată de una din cele mai grele boli, băieții pierd sînge la cea mai mică lovitură și mor prin hemoragie".

Incidența și prevalența. *Bărbații fac prevalent hemofilie și excepțional femeile.* Femeile fac (teoretic) hemofilie numai dacă are loc o căsătorie între o femeie purtătoare și un bărbat hemofilic. Boala este gravă, *fetițele mor de la naștere.* Hemofilia A (HA) are o prevalență de 85% iar hemofilia B (HB) de 15%.

Tablou clinic

Hemofilia A se manifestă prin *sîngerări severe sau moderate în funcție de gradul deficitului în factor VIII sau IX.* Hemoragiile apar sub formă de *sîngerări cutaneo-mucoase, musculare, articulare* sau *ocazional în plaga operatorie.* Sîngerările apar fie la naștere, fie cel mai des în perioada copilăriei și adolescenței.

Au niște particularități distincte. Sînt *declanșate de traumatisme minime* (suflat de nas, călcat greșit, joacă). Alteori sînt provocate de o *extracție dentară, operații pentru polipi nazali* sau *apendicită sau altă operație abdominală.* Diagnosticul se stabilește adesea pe masa de operație deoarece sîngerarea în plagă se stăpînește greu. Hemoragiile sînt prelungite, sînt greu de tratat cu hemostaticele obișnuite și sînt *oprite numai de sînge sau plasmă proaspătă.*

Pe plan clinic se traduc prin *epistaxis, gingivoragii prelungite, echimoze* și *hematoame subcutanate, hematoame musculare* și *hemartroze.*

Scanned with OKEN Scanner

Hematoamele planşeului bucal duc la asfixie deoarece prin extensie se întind la faringe şi mai jos, comprimînd laringele. *Hemoragiile din vasele sinoviale* şi ale capsulei din articulaţiile genunchilor şi coatelor, duc la *hemartroze* care prin repetiţie, provoacă *semianchiloze şi anchiloze*. Cu alte cuvinte fiind „schilozi sangvini" aceşti bolnavi devin şi „schilozi articulari".

Diagnostic

Diagnostic hematologic. *Timpul de coagulare*, este un test global, care explorează calea extrinsecă şi intrinsecă a coagulării. În HA şi HB este mult şi respectiv moderat prelungit. *PT* (timp de protrombină) este normal iar *PTT* (timpul parţial de tromboplastină) explorează calea intrinsecă şi este alungit de 2—3 ori peste valoarea normală. *TGP* (timp de generare protrombină) şi *TCP* (timp de consum protrombină) sînt de asemenea alungite.

Anomaliile coagulării în hemofilii şi B.v.W.

Boala / Parametrii coagulării	P.T.	P.T.T.	Timp de coagulare	Timp de sîngerare	Factorul 8 v.W.
Hemofilia A	Normal	Prelungit	Prelungit	Normal	Normal
Hemofilia B	Normal	Prelungit	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand (B.v.W.)	Normal	Normal sau prelungit	Prelungit	Prelungit	Prelungit

Fiziopatologic, anomaliile coagulării se datoresc faptului că *în lipsa factorilor VIII şi IX nu se formează o cantitate suficientă de tromboplastină activă plasmatică* care transformă, în *prezenţa* Ca^{++}, *protrombina în trombină*; la rîndul ei *trombina* nu poate transforma *fibrinogenul în fibrină* decît într-o cantitate mică. În final se formează un *cheag fragil* în cantitate mică ce *nu se retractă*. Dozarea factorilor VIII şi IX şi stabilirea antigenităţii factorului VIII v. W. permit diagnosticul de certitudine şi precizarea tipului de hemofilie A sau B. În B. v. W. există *anomalii în genele localizate pe cromozomul 12*, gene care controlează sinteza factorului VIII v. Willebrand.

Diagnosticul diferenţial are în vedere atît *sindroamele hemofiloide prin deficit de factori X, XI, XII şi XIII* cît şi *hemoragiile prin deficit de complex protrombinic primare şi secundare*. Vom sublinia elementele clinice şi paraclinice caracteristice acestor boli necesare diagnosticului pozitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluție, prognostic, complicații

HA provoacă *sîngerări prelungite*, care duc la *anemie, hemartroze* și *semianchiloze*. În HB hemoragiile sînt ușoare sau moderate, mai ușor de stăpînit și pot da aceleași complicații. Nu trebuiesc uitate și complicațiile de alloimunizare legate de transfuziile repetate care nu provin de la donatori unici în sistemul AOB și HLA. Se înscrie aici anemia hemolitică prin alloimunizare și apariția anticorpilor antifactor VIII și IX care determină rezistența la tratament cu perfuzie de factor VIII sau IX. Se pot transmite hepatita epidemică și SIDA.

Tratament

Tratamentul este *profilactic și curativ*. Cel *profilactic* se referă la sfatul genetic explicînd cuplului la ce se expun urmașii. Pentru a preveni sîngerările se face educație bolnavilor referitor la evitarea eforturilor, loviturilor și practicarea gimnasticii. Extracțiile dentare și intervențiile chirurgicale se fac sub protecție de transfuzii de sînge și crioprecipitate.

Tratamentul curativ are ca obiective *oprirea hemoragiei, combaterea anemiei* și *a fenomenelor de alloimunizare*. Mijloacele sînt transfuziile de sînge, crioprecipitate și factori antihemofilici.

Conduita terapeutică. În HA factorul VIII este instabil și recurgem la transfuzii de sînge și plasmă proaspătă, crioprecipitate sau globulină VIII. Se preferă preparate liofilizate de la *donatori unici* compatibili în sistemul AOB și Rh. În caz contrar, apare cu timpul *alloimunizarea* cu formarea de anticorpi antifactor VIII și rezistență la tratament. *În HB factorul IX este stabil* și sîngerarea se oprește cu *sînge și plasmă conservată sau cu factor IX liofilizat.*

Hemartrozele și hematoamele (subcutane și musculare) impun măsuri speciale care constau în *imobilizarea membrului cu atele, în poziție de extensie,* recomandînd repaus la pat și gheață locală. În raport cu tipul hemofiliei se administrează unul din preparatele indicate mai sus. Prednisonul se folosește în doze moderate pentru a preveni semianchilozele.

Hematomul sublingual cu tendință la extensie către laringe necesită *repaus digestiv* la nevoie *intubație* și *administrarea de crioprecipitate sau sînge proaspăt.* Alimentația se face cîteva zile prin *perfuzii cu glucoză și vitamine. Epistaxisul și gingivoragia* se opresc prin *tamponare cu bureți de fibrină, sau trombină îmbibați cu plasmă liofilizată. Anemia feriprivă* cauzată de sîngerări repetate, beneficiază de *preparate cu fier.*

Rezultatele terapeutice. Cu mijloacele actuale se obțin supraviețuiri îndelungate, bolnavul putînd să ducă o viață normală și se pot preveni anemia, hemartrozele și anchilozele.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest grup fac parte sîngerările determinate fie *de deficitul* de *complex protrombinic*, fie de *deficitul de factori X, XI, XII* și *XIII*.

DEFICITUL DE COMPLEX PROTROMBINIC (DCP)

Definiție

DCP este o diateză hemoragică produsă prin *deficite ereditare* sau *cîștigate* de factori II, V, VII și X.

Etiopatogenie

DCP ereditar are la bază anomalii *în genele care controlează sinteza calitativă sau cantitativă a acestor factori la nivelul ficatului.* Se transmite *autosomal-recesiv* și *este o boală rară.*

DCP cîștigat recunoaște *trei mecanisme : scăderea sintezei hepatice, scăderea absorbției de vitamina K* sau *blocarea sintezei de protrombină prin Trombostop* (iatrogenic).

A. *Sinteza hepatică diminuată* de acești 4 factori se întîlnește în *hepatita acută fulminantă,* în *hepatita cronică activă, ciroza hepatică post-virală* sau în *ciroza etanolică, cancerul hepatic* și *intoxicațiile hepatotrope cu ciuperci, alcool metilic, tetraclorură de carbon, etilen-glicol* și *fosfor.*

B. *Absorbția deficitară* de vitamina K care joacă rol de *apoenzimă în sinteza protrombinei,* survine în icterele mecanice prelungite : cancer de cap de pancreas, calculi mobilizați și fixați în coledoc, ciroză biliară și în SMA-MD (sindroame de malabsorbție și maldigestie). În țara noastră SMA-MD survine în sclerodermie, *sprue nostras,* amiloidoză și în polipoza generalizată. În lipsa bilei, vitamina K, care este liposolubilă, nu se poate absorbi.

C. *Iatrogen,* blocarea sintezei de protrombină are loc *în cursul tratamentului necontrolat cu Trombostop.* Acest accident apare în tratarea infarctului de miocard, la bolnavii cu proteze valvulare mecanice și în tromboflebite superficiale și profunde ale membrelor.

Tablou clinic

Sîngerarea în DCP se traduce prin *epistaxis, gingivoragii, echimoze, hematurie micro- și macroscopică ori metroragie.*

Diagnostic de certitudine

Este stabilit de *sîngerările care apar în contextul acestor boli* și *este confirmat de TQ prelungit* și mai ales de *indicele de protrombină (IP) sub 20%.*

Scanned with OKEN Scanner

Testul Koller de corectare a TQ și IP se face cu Fitomenadionă și Prednison. În icterele mecanice și în maldigestie și malabsorbție un tratament de 3—4 zile cu vitamina K duce la corectarea TQ și IP. În bolile hepatice cu leziuni ale hepatocitului tratarea cu Prednison în doză de 40 mg/zi corectează de asemenea TQ și IP.

Diagnostic diferențial

Hemofilia B și sindroamele hemofiloide se pretează la acest diagnostic.

Evoluție, prognostic, complicații

În DCP ereditar, sîngerarea duce la *anemie feriprivă.* În DCP secundar evoluția și prognosticul sînt condiționate de boala de bază.

Tratament

Are ca obiective și mijloacele de oprire a sîngerării, *corectarea deficitului de absorbție prin vitamina K și a deficitului de sinteză prin terapie hepatotropă și Prednison* (vezi bolile respective). Rareori este nevoie de transfuzia de sînge izogrup, izo-Rh.

Rezultatele sînt condiționate de boala de bază și apreciate clinic și prin testele paraclinice caracteristice.

DEFICITUL DE FACTORI X, XI, XII ȘI XIII

Definiție

Sînt diateze hemoragipare rare provocate de un deficit cantitativ sau calitativ a unuia din factorii X, XI, XII și XIII. Se întîlnesc destul de rar în practica medicală.

Etiopatogenie

Sînt ereditare sau cîștigate. *Cele ereditare recunosc mutații în genele* care controlează sinteza acestor factori care are loc în ficat. Se transmit *autosomal-dominant sau recesiv. Cele secundare* se întîlnesc în boli în care este tulburată sinteza acestor factori : *hepatite cronice active, ciroze hepatice, cancere viscerale, amiloidoză* și *boli renale cronice în stadiul uremic.*

Simptome clinice

Sîngerările cutaneo-mucoase domină scena clinică și diagnosticul se stabilește prin controlul TC și PTT care sînt moderat alungite iar certi-

Scanned with OKEN Scanner

tudinea este dată de *dozarea factorilor X, XI, XII.* De notat că deficitul factorului XIII nu generează sîngerări dar este implicată în cauza avorturilor spontane repetate. La aceste femei sîntem obligaţi să dozăm F XIII.

Diagnostic diferenţial

Are în vedere HA, HB şi DCP pe baza elementelor caracteristice subliniate.

Tratament

Are ca obiective *oprirea sîngerării, combaterea anemiei şi tratarea bolii de bază. Hemoragiile moderate* se opresc cu plasmă iar cele severe cu *transfuzii de sînge.*

Rezultatele sînt foarte bune şi apreciate clinic şi prin testele de hemostază.

COAGULOPATIA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)

Definiţie

CID-ul este o *diateză hemoragică gravă, cauzată de un deficit complex al hemostazei.* Survine ca *o complicaţie gravă* în evoluţia multor boli cu care se confruntă internistul, chirurgul, ginecologul, infecţionistul şi pediatrul.

Istoric. Boala a fost descrisă de *pediatrul englez* LITTLE în 1959, care a avut intuiţia şi curajul să aplice un tratament energic cu Heparină la un copil care prezenta o hemoragie severă, în cursul unei infecţii respiratorii.

Etiologie

Cauzele aparţin domeniilor celor cinci mari specialităţi medicale. *Internistul* întîlneşte CID în *insuficienţa hepatică acută şi cronică,* în *hemopatii maligne, cancere viscerale,* în *şocul anafilactic,* în *insuficienţa respiratorie acută* (detressă) generată de bronhopneumonii, *stări septice* şi în *insuficienţa renală cronică* în stadiul uremic.

Chirurgul este consultat cu CID în *şocul post-operator* după operaţii laborioase pe plămîn, ficat, pancreas şi prostată în *şocul politraumatizaţilor* şi în *arsurile întinse.*

În ginecologie-obstetrică CID apare *după avorturi toxicoseptice, dezlipire de placentă, embolii amniotice sau histerectomii totale* (operaţie laborioasă).

În spitalele de boli infecţioase, hepatita acută gravă, septicemiile cu meningococ, streptococ şi enterobacterii se complică cu CID.

În pediatrie infecţiile respiratorii cu *bacterii* şi *virusuri* se complică cu *detressă respiratorie şi CID.*

Scanned with OKEN Scanner

Patogenie

În această diateză gravă participă două mecanisme paradoxale, *în prima fază formarea de microtrombi* urmată în faza a doua de *o fibrinoliză marcată și hemoragii catastrofale.*

În prima fază. În țesuturile traumatizate, în țesuturile inflamatorii și în zonele necrozate ale tumorilor maligne sînt *mobilizate macrofage și limfocite. Macrofagele secretă* IL_1 *și factorul necrotic tisular.* IL_1 *stimulează* LT_h care produce IL_2. Se stimulează de asemenea, sinteza de proteine plasmaticee procoagulante (alfa 1, alfa 2 și beta 2 globuline, alfa 2 antiplasmina și alfa 2 macroglobulina).

Acești factori procoagulanți duc la formarea de *microtrombi în microcirculația din ficat, rinichi, plămîni, glandele suprarenale.* Așa se explică *fenomenele de insuficiență pulmonară, hepato-renală* și *starea de colaps ireversibil* care apare la bolnavii cu CID.

În faza a doua, de fibrinoliză, are loc o activare a plasminogenului prin intermediul unor factori activi secretați de endoteliile vasculare (prostaglandine, prostacicline, urokinaze) de către factorul necrotic, IL_1 și IL_2 secretat de macrofag și respectiv LT_h. Acești activatori ai plasminogenului nu mai pot fi inactivați de *alfa-2-antiplasmină* și *alfa-2-macroglobulină.* Plasminogenul se transformă în plasmină care produce fibrinoliza. Concomitent se consumă și factorii V, VIII, IX și XIII. Fibrinoliza marcată explică hemoragiile grave și șocul hipovolemic agravat de insuficiențele pluriorganice generate de microtrombozele din prima fază, care au loc în plămîn, ficat, rinichi, tub digestiv și glandele suprarenale.

De menționat faptul că, după noile concepții, cele două procese de *microtromboză și fibrinoliză* pot să apară *izolat* sau se succed în ordinea *tromboză-fibrinoliză.* Aceste fenomene sînt condiționate de boala de bază.

Tablou clinic

În raport cu procesul fiziopatologic dominant și boala de bază, se disting astfel 5 forme clinice :

— *CID compensat* unde predomină microtrombozele sau emboliile la distanță ;

— *CID prin defibrinare* cînd are loc un consum mare de fibrinogen și degradarea fibrinei ;

— *CID prin fibrinoliză primară* generat de eliberarea unor enzime și factori profibrinolitici incluzînd și *CID indus de veninuri* de șerpi și insecte, care conțin fosfolipaze ce induc hemoliza și proteine fibrinolitice ;

— *CID prin fibrinoliză terapeutică* cauzat de administrarea necontrolată a medicației fibrinolitice ;

— *CID prin microangiopatie,* cînd leziunile endoteliale duc la liza hematiilor și eliberarea de factori procoagulanți și fibrinolitici.

CID COMPENSAT se întîlnește în *neoplasme gastrice, pulmonare* și *pancreatice,* precedate sau însoțite de *tromboze venoase profunde sau migratorii (sindrom Trousseau).* În aceste stări morbide are loc o producție mare de proteine procoagulante — alfa- și betaglobuline —, de alfa-2-antiplasmină și fibrinogen. Reamintim că factorul IX și X sînt alfa-1 și respectiv alfa-2-globuline, iar factorii VIII, XI, XII și XIII sînt

Scanned with OKEN Scanner

betaglobuline. Toți acești factori procoagulanți sînt sintetizați de ficat, cu excepția factorilor VIII și IX.

În *faza „acută de reacție"* eliberarea factorilor procoagulanți este mediată de *macrofage* care *pun în libertate* IL_1 *și factorul necrotic tisular*. În microcirculația de la nivelul rinichilor, plămînilor, ficatului pot să apară microtromboze care explică apariția semnelor de insuficiență pulmonară sau hepatorenală. **Clinic,** bolnavii prezintă *dispnee, cianoză, tahicardie, hepatomegalie, icter* și *retenție de produși azotați*. Această stare prevestește instalarea fibrinolizei și a hemoragiilor mari.

Explorarea coagulării decelează în această fază apariția *PDF* (produșilor de degradare a fibrinei), în timp ce *valorile fibrinogenului, timpului de protrombină* și *numărul de trombocite sînt normale*.

Tratamentul cu Heparină și Trombostop, care se adresează *trombozelor venoase*, este un tratament profilactic care previne instalarea microtrombozelor și apariția fibrinolizei.

CID PRIN DEFIBRINARE este generat prin *eliberarea unor factori tisulari care duc atît la un consum mare de fibrinogen, trombocite*, cît și *la factori fibrinolitici care explică microtrombozele și hemoragiile generalizate*. Țesuturile și endoteliile lezate pun în libertate succesiv sau în același timp atît factori procoagulanți cît și activatori de plasminogen.

Această formă de CID se întîlnește în *stările de șoc, în septicemii*, în *cancere viscerale* și *în embolii amniotice*. Forma clasică de CID prin defibrinare este realizată de *purpura fulminans din meningita meningococică*.

Testele care **explorează** coagularea demonstrează scăderea *marcată a fibrinogenului, a numărului de trombocite, prelungirea timpului de protrombină* și *apariția PDF*. Se pot constata scăderi variabile atît ale factorilor *V și VIII* cît și ale celor din complexul protrombinic (II, V, VII și X) a *AT III* și a alfa-2-antiplasminei.

Tratamentul *de elecție* constă în administrarea de plasmă *proaspătă* sau *crioprecipitate* de plasmă *bogate în AT III, fibrinogen* și alte *globuline plasmatice* cu rol procoagulant care corectează deficitele de coagulare. Rezultate benefice se obțin și cu *transfuzii de masă eritrocitară* și *vitamina K. Folosirea Heparinei este controversată la ora actuală*, cele mai bune rezultate obținîndu-se cu *crioprecipitate, masă trombocitară*, și *vitamina K*. Pentru a combate *microtrombozele* se recomandă la ora actuală folosirea unor *doze mici de Heparină* — 10—15 U/kg corp și pe zi.

CID PRIN FIBRINOLIZĂ PRIMARĂ. Este o formă clinică provocată de *eliberarea masivă de factori activatori de plasminogen*. Se întîlnește *în LAM cu promielocite*, celule care conțin granulații bogate în factori activatori. În *cancerul de prostată, în hemangioame, în mușcăturile de șerpi veninoși, înțepăturile cu venînuri de păianjen, celulele endoteliale ale vaselor pun în libertate cantități* mari *de activatori de plasminogen — TPA, urokinaze, prostacicline, interleukine*. Veninurile produc o scădere mare a *alfa-2-antiplasminei*. Pe plan **clinic** apar hemoragii cutaneo-mucoase și cu ocazia injecțiilor intravenoase, hemoragii greu de stăpînit. Fragilitatea vasculară este marcată. *Testele care reflectă fibrinoliza sînt: apariția PDF, scăderea fibrinogenului și a trombocitelor.*

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul apelează la *crioprecipitate de plasmă* care aduc *fibrinogen, proteine plasmatice* și *alfa-2-antiplasmină.* Dacă activitatea alfa-2-antiplasminei scade sub 35% se poate folosi EAC (acid epsilon-aminocaproic) în doză de 1 g/zi și doze mici de Heparină de 10—15 U/kg corp/zi.

CID PRIN FIBRINOLIZĂ IATROGENĂ. Această fibrinoliză este declanșată prin *administrarea necontrolată de urokinază, streptokinază* sau de *TPA* (activator tisular de plasminogen). *Hemoragia* poate să apară în cursul *tratamentului trombolitic al emboliei pulmonare, infarctului miocardic* sau în *emboliile și trombozele periferice.* De aceea tratamentul fibrinolitic se face sub controlul timpului de protrombină, dozarea plasminogenului și alfa-2-antiplasminei.

Stăpînirea hemoragiilor se obține cu ajutorul *plasmei proaspete sau al crioprecipitatelor de plasmă.* De asemenea *se întrerupe tratamentul anticoagulant.*

CID PRIN MICROANGIOPATIE. Reprezintă o complicație a mai multor boli precum *HTA malignă, eclampsia, bolile renale cronice, ajunse în stadiul de IRC, bolile de colagen* (în special LED și PAN și PTT (purpura trombotică trombopatică) descrisă de pediatra Moschowitz.

În aceste boli apare o *vasculită, probabil autoimună,* caracterizată prin hiperplazia endoteliului din arteriole și capilare. Leziunile vasculare sînt segmentare, zonale și vasele prezintă porțiuni strîmtorate și dilatate. Aceste endotelii eliberează factorul VIII von Willebrand, prostacicline vasoconstrictoare, substanțe care în prima fază favorizează agregarea trombocitelor și formarea de microtrombi. La formarea trombilor contribuie și *liza hematiilor* care sînt *ghilotinate* și *transformate în fragmente eritrocitare.* Se realizează *crize vaso-ocluzive caracteristice anemiilor hemolitice.* Leziunile vasculare apar în vasele mici renale, coronare sau cerebrale dînd naștere la microtromboze și prezentînd tabloul clinic de *infarct renal, miocardic* sau *accident vascular cerebral.* Fenomenele sînt recurente, repetitive.

Tablou clinic. Pe lîngă *semnele bolii de bază* apar *sîngerări cutaneo-mucoase, semne de anemie hemolitică și semne caracteristice microinfarctelor cerebrale, renale* sau *cardiace.* Pe plan biologic *scad fibrinogenul, IP* (indice protrombină) și *trombocitele, cresc BI* (bilirubina indirectă) *reticulocitele* și *sideremia.*

Tratament. Hemoragiile se combat folosind *crioprecipitate* și la nevoie *plasmafereza.* În bolile de colagen, în PTT se poate recurge la Vincristină și splenectomie.

CID PRIN VENINURI. Veninurile de șerpi (cobră, vipere, șarpe cu clopoței) sau păianjeni tropicali *conțin plasminogen și proteaze,* care *activează factorii II, X și proteina C.* Aceste substanțe *favorizează microtrombozele prin consum de fibrinogen* și *trombocite. Fibrinoliza* este *generată de eliberarea factorilor activatori de plasminogen,* de către endoteliul vascular. De asemenea *conțin și fosfolipaze care ușurează hemoliza.*

Pe plan **clinic** apar microtromboze, hemoragii cutaneo-mucoase și semne de hemoliză acută intravasculară.

Tratamentul constă în *administrarea imediată a serului antiveninos, a crioprecipitatelor de plasmă* și *a transfuziilor de trombocite,* care *aduc factori care împiedică fibrinoliza și sîngerările.*

Scanned with OKEN Scanner

BOLNAVUL CU SPLENOMEGALIE

Splenomegalia este un *semn obiectiv cu importanță cardinală în diagnosticul multor boli infecțioase, hematologice, imunoagresive, tumorale și metabolice.*

Clasificarea splenomegaliilor pe criterii etiologice corespunde interesului clinic și didactic la patul bolnavului.

I. **Splenomegalia în boli hematologice :**
— *anemii hemolitice* corpusculare și extracorpusculare ;
— *purpure trombopenice* idiopatice și autoimune ;
— *boli mieloproliferative* : LMC, PV, MMM și TH ;
— *boli limfoproliferative* : LLC, BH, BNH.

II. **Splenomegalia în boli imunoagresive :**
— *hepatice* : hepatita cronică activă și cirozele hepatice ;
— *colagenoze* : LED, Felty, Chauffard Steel.

III. **Splenomegalia în boli infecțioase și parazitare :**
— *septicemii* acute, subacute și supurații — endocardita acută, lentă, abces subfrenic, chist hidatic splenic infectat ;
— *boli infecto-contagioase* : mononucleoză infecțioasă, febra Q, ornitoză, febra tifoidă, bruceloză ;
— *boli parazitare* : malarie, histoplasmoză, toxoplasmoză, kala-azar, chist hidatic splenic.

IV. **Splenomegalii tumorale :**
— *benigne* — hemangiom splenic, anevrism de arteră splenică ;
— *maligne* — sarcom splenic (foarte rar).

V. **Splenomegalie în boli metabolice și infiltrative :** boala Gaucher, Nieman Pick, amiloidoză.

VI. **Splenomegalia reziduală** post malarică.

Fiziopatologie

Rememorarea unor cunoștințe de fiziopatologie ne vor ajuta să înțelegem de ce splina participă la o serie mare de boli cu *patogenie diferită autoimună, neoplazică, infecțioasă* și *de tezaurizare.*

Structural splina este alcătuită din *pulpă albă, pulpa roșie* și *zona marginală. Pulpa albă* este formată din țesut limfoid dispus sub forma unor manșoane în jurul arteriolelor mici și mijlocii, numite corpusculii Malpighi. Este alcătuită din limfocite T și B. *Pulpa roșie* este formată din sinusuri venoase în jurul cărora sînt dispuse cordoanele celulare Billroth alcătuite din macrofage și limfocite.

Pulpa roșie are o funcție de epurare și stocare. *Macrofagele* din cordonul Billroth intervin în *hemoliza fiziologică*, în *distrugerea normală a leucocitelor, trombocitelor*, în *captarea și prelucrarea antigenelor*. Aceste macrofage pot înmagazina și tezauriza fier, lipide și amiloid, fapt ce explică splenomegalia din hemocromatoză, boala Gaucher, Nie-

Scanned with OKEN Scanner

man Pick și amiloidoză. Pulpa roșie stochează trombocite și hematii de unde sînt mobilizate la nevoie.

Pulpa albă are *rol de organ imunocompetent, „lykebursal"*, bogat în *macrofage, limfocite T* și *limfocite B*, implicate în procesele de apărare și autoagresiune.

Limfocitele B, participă la *producția de imunoglobuline — anticorpi*, care împreună cu sistemul opsonine — properdină — complement, intervin în apărarea specifică. Subpopulațiile limfocitare cooperează cu limfocitele B și macrofagele intervenind în procesele imunologice. Așa se explică participarea splenomegaliei în *bolile de colagen*, în *hepatitele cronice* și *cirozele hepatice*. În *condiții patologice splina produce anticorpi antihematie, antileucocite* și *antitrombocite* și *justifică hipersplenismul*. În anemiile hemolitice autoimune și corpusculare splina distruge multe hematii și ne explică splenomegalia. Capacitatea mare de proliferare malignă a limfocitelor B și T explică splenomegalia din limfoamele maligne.

În viața embrionară splina și ficatul sînt organe eritropoietice. În bolile mieloproliferative aceste două organe dau în „mintea copilăriei" (deoarece în perioada embrionară ficatul și splina sînt organe hematopoietice) și se explică fenomenul de metaplazie justificînd spleno-hepatomegalia din PV, LMC, MMM și TH.

Informații din anamneză, examen obiectiv și paraclinic

Pentru diagnosticul clinic și etiologic al unei splenomegalii medicul are nevoie de informații oferite de anamneză, examenul obiectiv și examenul paraclinic.

Anamneza și examenul obiectiv trebuie să releve atît vechimea și modul de debut al bolii, simptomele caracteristice și de acompaniament, modificările de volum ale splinei, ficatului și ganglionilor limfatici cît și factorii de risc.

Vechimea și debutul bolii. În bolile cronice, debutul este lent insidios însoțit de *fenomene asteno-vegetative* sau de *impregnație tumorală*. În *bolile acute* debutul este brusc cu *stare febrilă de tip infecțios* sau *toxico-septic* așa cum se întîmplă în leucemiile acute și limfoamele maligne cu debut primitiv hepatosplenic. *Stări subfebrile* sau *febrile prelungite* se întîlnesc și în *endocardita acută și lentă, boala Hodgkin*.

Manifestările de însoțire. De reținut că în practica medicală ne întîlnim cu 2 situații. Cu o *splenomegalie izolată*, descoperită întîmplător la un examen obiectiv, fără ca bolnavul să prezinte alte acuze de ordin subiectiv sau semne obiective *ganglionare, articulare, cardiace* ori *hepatice. În a doua situație* ne întîlnim cu o *splină mare* acompaniată de *manifestări cutaneo-mucoase, articulare, ganglionare, hemoragipare, de insuficiență hepatică manifestă, cardiace* și *de manifestări generale* (febră, astenie, adinamie, deficit ponderal).

1. *Manifestările cutaneo-mucoase* se referă la erupțiile cutanate, prurit, leucemide, gingivita și angina acută.

Erupțiile cutanate de tip *urticarian, scarlatiniform, rubeoliform* sau de *tip eritem nodos*, se întîlnesc în mononucleoza infecțioasă, endocardita lentă și LED. Erupția eritematoscuamoasă în „fluture" se întîlnește în LED spre deosebire de erupția în ochelari întîlnită în dermatomiozită.

Scanned with OKEN Scanner

Eritrodermia este caracterizată prin infiltrații cutanate sub formă de *noduli* sau *placarde* numite *leucemide*. Se întîlnesc în LMC și LLC. Dacă leucemidele tuberoase sînt localizate la față, pe nas, pe pometi realizează *faciesul „leonin"* din LLC.

Pruritul, însoțit de leziuni de grataj la un bolnav cu febră prelungită și splină mare, sugerează o *boală Hodgkin*.

Fenomenele vasomotorii de *tip Raynaud* se întîlnesc în *anemiile hemolitice* extracorpusculare *cu anticorpi la rece, LED, sclerodermie, hepatita cronică lupoidă* și în *boala Waldenström*.

Angina acută roșie sau *ulcero-necrotică* survine în *leucemiile acute*. *Gingivita hipertrofică* și *stomatita ulceroasă sugerează o LAM tip 4* (mielomonocitară).

2. *Manifestările articulare* de tip artrită reumatică sau reumatoidă însoțesc o splină de gradul I în *leucemiile acute* și în *bolile de colagen*: LED, sindrom Felty la adult și Chauffard-Steel la copil.

3. *Manifestările de insuficiență hepatică manifestă*: asteno-vegetative, dispeptice biliare, steluțele vasculare, mucoasele carminate, sîngerările, ginecomastia, în cadrul hepatosplenomegaliei, pledează pentru o ciroză în stadiul preascitic sau o hepatită cronică activă, la un bolnav cu hepatosplenomegalie.

4. *Manifestări hematologice*: paliditatea, faciesul mongoloid, subicterul și colicile biliare, intestinale sau renale, febrile, însoțite de icter franc și urini ca „pepsi cola", sugerează în contextul unei splenomegalii, o anemie hemolitică corpusculară. În zona noastră ne confruntăm cu ovalocitoza și talasemia.

5. *Adenomegalia periferică, micropoliadenopatia* se întîlnește alături de splina de gradul I în leucemiile acute, în mononucleoza infecțioasă. *Macropoliadenopatia* asimetrică, de aceeași parte a diafragmului apare în boala Hodgkin și în nonhodgkin. Rar macropoliadenopatia generalizată alături de splină se întîlnește în LMC. *Adenopatia mediastinală* trebuie căutată radiologic, ori de cîte ori descoperim o splină la un bolnav cu febră ondulantă, prurit și grataj, semne caracteristice pentru Hodgkin. *Adenopatia lomboaortică, mezenterică și pelvină*, descoperită de ecograf, se întîlnește în *limfoamele maligne cu localizare abdominală*.

6. *Manifestările hemoragipare*, sub formă de peteșii, echimoze, epistaxis, gingivoragii, metroragii, hematurii microscopice se pot întîlni în purpura trombocitopenică, în leucemiile acute. În LED purpura poate să preceadă apariția splenomegaliei. *În hepatita cronică activă și ciroza hepatică* sîngerările sînt însoțite de hepatosplenomegalie sau de un ficat mic și o splină mare.

7. *Manifestările cardiace*. O stare subfebrilă prelungită, la un valvular la care suflurile se remaniază zilnic, avînd splina mare și degetele hipocratice, *pledează pentru o endocardită lentă*.

8. *Manifestările generale* infecțioase de tip viral traduse prin *febră, mialgii, artralgii* se întîlnesc *în mononucleoza infecțioasă*. *Semnele de impregnare tumorală* traduse prin astenie, adinamie, deficit ponderal cu sau fără febră aparțin *limfoamelor maligne* cu simptome tip B sau o *boală mieloproliferativă în faza blastică*.

Modificările de volum ale splinei se apreciază prin *inspecție, percuție, palpare, auscultație* și *cu ajutorul ecografiei*. De menționat că în practica zilnică medicul *supraapreciază* volumul hepatic cînd îl estimează

Scanned with OKEN Scanner

numai prin palparea marginii inferioare și subapreciază splenomegalia de gradul I cînd nu o poate palpa la rebord. Explicația acestui fapt rezidă în poziția splinei așezată între organe cu aer : plămîn, unghi colic și marea tuberozitate gastrică. Din acest motiv *percuția te poate înșela.* Și palparea îți aduce aceleași surprize dacă nu se apelează atît la procedeul de acroșare cît și la palparea prin alunecare. Polul inferior poate fi confundat cu una din coastele false. Dacă se coroborează percuția și palparea cu auscultația splinei se evită această eroare. Se așază stetoscopul pe linia axilară anterioară iar pe linia axilară mijlocie se zgîrie cu degetul obținînd limita superioară și inferioară, a splinei în funcție de schimbarea intensității și tonalității zgomotului produs prin fricțiune.

Inspecția poate arăta o bombare a hipocondrului sau flancului stîng în cazul splinelor gigante întîlnite în LMC, în *trombocitemia hemoragică*, în *hepatitele cronice active* sau *cirozele hepatice.*

Splina se percută pe 2 coaste, avînd *polul superior la coasta a IX-a, polul inferior la coasta a XI-a cu diametrul vertical de 5—6 cm și cel diagonal de 6—7 cm. Marginea anterioară* atinge rebordul coastei a X-a iar *marginea posterioară* nu se poate delimita din cauza rinichiului și masei musculare lombare.

La o splină mare *se apreciază* volumul, sensibilitatea, suprafața și mobilitatea. **Volumul splinei** este cuantificat în 4 grade în raport de distanța dintre rebordul costal și linia orizontală care trece prin ombilic.

Splenomegalia de gradul I are polul inferior palpabil la rebord, cea de *gradul II* are polul inferior la jumătatea distanței dintre rebordul costal și orizontala care trece prin ombilic. În splina de *gradul III* polul inferior ajunge la ombilic, iar în splina de *gradul IV* depășește ombilicul în jos spre creasta iliacă. La splina de gradul III și IV se apreciază și crenelul splinei care apare ca o incizură pe marginea anterioară.

Valoarea semiologică a unei splenomegalii în funcție de gradul ei. *Splenomegaliile de gradul I și II* apar în *boli cu evoluție acută sau lentă : mononucleoza infecțioasă, leucemiile acute, endocardita lentă, hepatita cronică activă, ciroza hepatică, limfoamele maligne, trombopenia autoimună.* De notat că la baza splenomegaliilor stau două procese fundamentale : unul de hiperplazie și infiltrație celulară (boli mielo- și limfoproliferative, boli de colagen, hepatite cronice), al doilea, de stază venoasă întîlnită în cirozele decompensate portal, la care asociază cu timpul și hiperplazia.

Splenomegaliile de gradul III și IV se întîlnesc în *boli cronice cu evoluție îndelungată : bolile mieloproliferative, hepatita cronică activă, ciroza hepatică, anemii hemolitice, LMC, chist hidatic splenic, boala Gaucher și în sarcomul splenic rar întîlnit* (fig. 35).

Splenomegalii gigante întîlnim în *LMC* iar *splenomegalii mari de gradul III—IV* în *limfoamele maligne cu localizare primitivă splenică sau hepatosplenică și în MMM.*

Sensibilitatea splinei. În mai toate bolile menționate, splina poate prezenta o sensibilitate ușoară. Splenomegalia foarte sensibilă se întîlnește în *abces splenic, rupturi spontane de splină* și în *sarcomul splenic.*

Mobilitatea splinei. Splina de gradul I și II este mobilă cu respirația. Splinele foarte mari sînt puțin mobile. O mobilitate exagerată se constată în splinele flotante sau în splinele supranumerare (necesită ecografie și scintigrafie pentru confirmare).

Scanned with OKEN Scanner

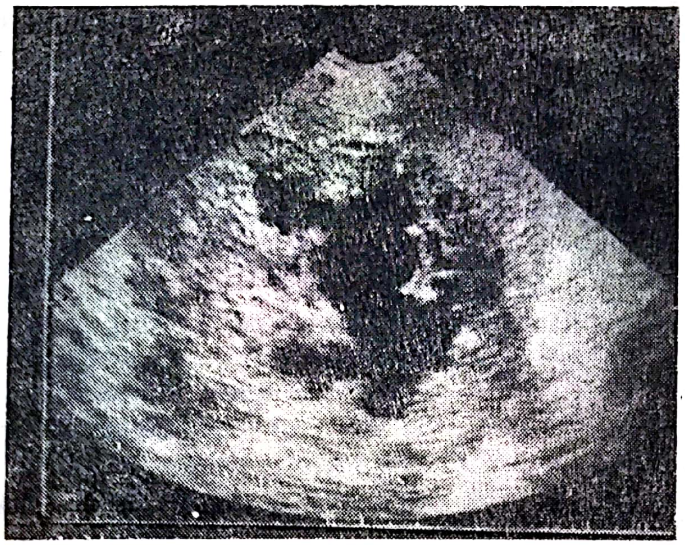


Fig. 35. Angiosarcom splenic

Suprafața splinei. Splina are o suprafață netedă. Este *neregulată* în sarcomul splenic, *este boselată* în chistul hidatic. Splina neregulată se întîlnește în bolile mieloproliferative, cînd prezintă și fenomenul de *perisplenită* datorită microinfarctelor repetate.

Diagnosticul diferențial al splenomegaliei

Are în vedere tumorile de hipocondru stîng care aparțin organelor vecine și retroperitoneale. Este vorba de o *tumoră renală, hidronefroză, rinichi polichistic* sau *tumoră de suprarenală.* Se mai are în vedere *lobul stîngă hepatic, cancerul marii curburi gastrice, cancerul de unghi colic stîng.*

Pentru precizare *urografia, ecografia, irigoscopia* și *tranzitul baritat* ne ajută să stabilim, în cazuri dificile, natura tumorii din hipocondrul stîng. La nevoie se apelează și la tomografie computerizată.

Informații paraclinice

În fața unui bolnav cu splină mare recurgem în funcție de valoarea informațiilor oferite la explorare *hematologică, hepatică, imunologică, bacteriologică, ecografică* și *biopsia ganglionară.* La nevoie facem apel la *irigoscopie, tranzit baritat gastric* și *tomografie computerizată.*

Explorarea hematologică trebuie să răspundă dacă avem de-a face cu un *hipersplenism,* o *hemoliză* sau o *mielo-* sau *limfoproliferare.*

Hipersplenismul este elucidat de o hemogramă care arată *anemie și/sau leucopenie* și/sau *trombopenie.* Pune probleme de diagnostic diferențial cu *pancitopenia din anemia aplastică, LED, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, crizele hemolitice însoțite de aplazie medulară, leucemii acute.*

Mieloproliferarea este dovedită de o hemogramă făcută în condiții bune care arată o creștere a Hb, a hematiilor în PV a neutrofilelor, sau a limfocitelor în LGC sau LLC și a trombocitelor în TH. În limfoamele maligne sîntem obligați să recurgem la biopsie ganglionară și puncție medulară.

Hemoliza este dovedită de anemie, de creșterea reticulocitelor și a sideremiei, de testul Coombs direct și indirect pozitiv, de apariția aglutininelor la rece la un titru de peste 1/500, de electroforeza hemoglobinei și dozările de enzime — G-6-PDH și PK. Cu ajutorul acestor teste de-

Scanned with OKEN Scanner

Bolnavul cu splenomegalie : tablou fiziopatologic, clinic, paraclinic

BOLNAVUL CU SPLENOMEGALIE

FIZIOPATOLOGIE

- Splina este alcătuită din pulpă albă și pulpă roșie
- Pulpa albă este formată din corpusculii Malpighi populați cu macrofage și limfocite T și B
  - este organ imunocompetent „lykebursal"
  - intervine în imunitatea naturală dar și în autoagresiune
  - așa se explică participarea splinei în bolile autoimune, în hipersplenism și în anemiile hemolitice autoimune
  - prin proliferarea malignă a LT și B intervine în limfoamele maligne
- Pulpa roșie este alcătuită din sinusuri venoase și cordoane Billroth populate cu macrofage și limfocite
  - macrofagele intervin în hemoliza fiziologică și liza normală a leucocitelor și trombocitelor
  - prin hiperfagia macrofagelor se explică hipersplenismul
  - macrofagele pot tezauriza fier, lipide și amiloid și explică splenomegalia din boala Gaucher, hemocromatoză și amiloidoză

MANIFESTĂRI CLINICE

- Cutaneo-mucoase
  - Erupții scarlatiniforme, urticariene, eritem nodos în LED, mononucleoză și endocardite lente
  - Angine acute și gingivite în leucemii acute
  - leucemide în leucemii
  - fenomene Raynaud în colagenoze, anemii hemolitice
- Articulare = artrita reumatică sau reumatoidă
  - boli de colagen, leucemii acute, Felty și Chauffard-Still
- Manifestări de tip insuficiență hepatică în HCA și ciroze hepatice
- Manifestări hematologice: paliditate, facies mongoloid și colici febrile însoțite de icter și hemoglobinurie în anemii hemolitice
- Adenomegalia periferică, mediastinală, lomboaortică, mezenterică se întîlnește în limfoame maligne
- Manifestări hemoragipare = echimoze, metroragie, hematurie, apar în purpura trombopenică și în leucemii acute cu splenomegalie
- Manifestări cardiace: cînd se constată stare febrilă prelungită la un valvular la care suflurile se remaniază zilnic, splenomegalia pledează pentru endocardită lentă

INFORMAȚII PARACLINICE

- Hematologice
  - hipersplenismul este dovedit de o hemogramă care arată anemie, leucopenie și/sau trombopenie
  - mielo- și limfoproliferarea acută sau cronică oferă o hemogramă care arată prezența blaștilor în singele periferic sau o creștere a hematiilor în PV, a neutrofilelor în LGC, a limfocitelor în LLC și a trombocitelor în TH.
  - în limfoamele maligne apelăm la biopsie ganglionară și punctie medulară
  - hemoliza este dovedită de anemie, creșterea reticulocitelor și a sideremiei, de testul Coombs direct și indirect, de crioglobuline, electroforeză, Hb și dozările enzimatice de G6 PDH și PK
- Testele imunologice cu dozare de anticorpi ANA, ADNA, AENA orientează către o colagenoză majoră
- Explorarea hepatică prin testele cunoscute orientează spre HCA și ciroză hepatică
- Hemoculturile arteriovenoase în puseu febril, pe medii aerobe și anaerobe indică o endocardită lentă sau acută
- Biopsia medulară și ganglionară este indicată în bolile mielo- și limfoproliferative
- Ecografia descoperă modificările de structură și volum hepatosplenice, dilatația venei porte și splenice

Scanned with OKEN Scanner

celăm anemiile hemolitice extracorpusculare și precizăm anemiile hemolitice corpusculare prin electroforeza hemoglobinei, dozările de enzime.

Testele imunologice. Cercetarea complexelor imune, FAN, rozetele lupice orientează diagnosticul spre LED sau altă colageneză. În chistul hidatic reacția Casoni poate fi pozitivă sau negativă.

Explorarea hepatică. Transaminazele, dozarea serinelor, electroforeza serică, testele de disproteinemie, ecografia și scintigrafia cu Aur radioactiv orientează spre o hepatită cronică activă sau ciroză hepatică (vezi și capitolul respectiv).

Explorarea bacteriologică. Hemoculturile arteriale și venoase, pe medii aerobe și anaerobe sînt necesare în endocardita lentă, boala în care splenomegalia și degetele hipocratice pot să preceadă cu 6 luni apariția stării subfebrile prelungite.

Biopsia ganglionară și medulară este indicată în LLC, LMC și în limfoamele maligne. *Biopsia ganglionară* stabilește *tipul celular* și *gradul de malignitate* în cazul *limfoamelor maligne*. *Biopsia medulară* precizează gradul invaziei medulare și tipul celular. Este caracteristică infiltrația cu peste 40% limfocite în LLC și peste 20% plasmocite în MM.

Ecografia arată *volumul hepatic și splenic, dilatația venei porte* și *a venei splenice*. Cu sonda Doppler se apreciază în ciroză și inversarea șuntului sangvin portal. Ea descoperă chistul hidatic splenic precum și calcifierea chistului sau prezența unor calcifieri izolate.

Tomografia computerizată aduce *informații asemănătoare ecografiei* și este *costisitoare* și *invazivă*. Aduce un plus de informații în sarcoamele splinei.

La **urografie, irigoscopie** și **tranzit baritat gastric** recurgem cînd ecograful ne arată o splină de volum normal. În asemenea situație trebuie să excludem un rinichi mare tumoral sau netumoral, o tumoră de suprarenală, un cancer de unghi colic drept și mai rar o tumoră de suprarenală.

Scanned with OKEN Scanner

BOLI MIELOPROLIFERATIVE (BM)

GENERALITĂȚI

BM sînt *hemopatii maligne provocate prin proliferarea malignă a unei singure celule pluripotente din sistemul C.F.U.C.* (clone formatoare de unități celulare) care s-a malignizat. Prin înmulțire necontrolată și anarhică, celula malignizată dă naștere la o *clonă malignă,* ale cărei *celule proliferează atît intra-* cît și *extramedular.* Proliferarea este prevalentă pe una din seriile celulare și astfel iau naștere o serie de entități clinice, care în ordinea frecvenței maximale sînt : *Poliglobulia vera* (PV), *Leucemia granulocitară cronică* (LGC), *Metaplazia mieloidă cu mielofibroză* (MMM), *Sindromul mielodisplazic* și *Trombocitemia esențială (TE).*

Etiopatogenie

Sînt considerate *hemopatii clonale maligne* provocate de *factorii oncogeni,* reprezentați de *virusuri, toxice chimice industriale cu nuclee benzenice* și de *radiațiile ionizante.* După noile ipoteze acești stimuli neoplazici activează gene protooncogene sau induc gene oncogene. *Mecanismul intim este puțin cunoscut.*

În acest sens pledează *anomaliile cromozomiale* întîlnite în L.G.C., unde este prezent *cromozomul Ph 22* (cromozomul Philadelphia) vizibil la microscop în metafaza granulocitelor, eritroblaștilor și megacarioblaștilor. Cromozomul Ph 22 se întîlnește la 95% din bolnavii cu L.G.C. și *prezența lui în toate celulele din seria mieloidă, pledează pentru originea clonală comună.* Acest cromozom este absent în celulele limfoide și în fibroblaștii din piele.

Un alt argument este fenomenul de *translocație între genele protooncogene Csis* situate pe brațul lung al cromozomului Ph 22 și *genele protooncogene Cabl* situate pe brațul lung al cromozomului 9. Prin translocație ia naștere o fuziune de gene.

Un al treilea argument în favoarea *proliferării clonale maligne* este prezența în *fenotipul LGC,* a *izoenzimei A* sau *B, a G 6 PDH* (glucozo-6-fosfat dehidrogenaza), *în toate celulele seriei mieloide afară de limfocite.* Gena care controlează sinteza izoenzimei A sau B este situată pe cromozomul X.

Particularități. *Prima particularitate* a BM *este metaplazia mieloidă.* Celulele maligne clonale *părăsesc măduva* și *colonizează splina, ficatul* sau *ganglionii limfatici,* unde *se dezvoltă și înmulțesc pe cont propriu.*

A doua particularitate este *fenomenul Richter* — de virare, de transformare blastică a acestor boli. Astfel P.V. poate vira în L.A.M. sau eritroleucemie ; L.G.C. și M.M.M. se poate transforma în L.A.M. sau L.A.L.

Scanned with OKEN Scanner

În evoluția acestor boli poate să apară mielofibroza, situație în care măduva hematogenă este înlocuită cu un țesut fibros. Ficatul și splina cresc mult în volum și preiau funcția hematogenă a măduvei (plastic spus dau în „mintea copilăriei" deoarece în perioada fetală ficatul și splina erau organe hematopoietice).

Pe plan clinico-evolutiv au o *fază cronică* și *una blastică de obicei terminală*. Pe parcursul evoluției apar o serie de *complicații acute* sau *cronice* cum sînt *hemoragiile, trombozele arterio-venoase, hiperuricemia secundară* cu manifestări *de gută sau litiază renală* și destul de *rar fibroza medulară*, fără a se uita complicațiile infecțioase intercurente.

Principalele trăsături ale BM

BM	Splenomegalia	Număr			Fibroză medulară	Cromozom Ph	FAL
		Hematii	Leucocite	Trombocite			
LGC	Gr. III—IV	N ↓	↑ ↑	N ↑	±	+	↓
PV	Gr. III—IV	↑ ↑	↑	↑	±	0	↑
MMM	Gr. I—II	↓	↑	N ↑	+	0	↑
TE	Gr. I—II	N	N	↑	0	0	N

În unele cazuri BM au o evoluție lentă și duc la moarte numai după 10—15 ani de evoluție, chiar în absența tratamentului.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ (LMC)

Definiție

LMC este o hemopatie malignă tradusă prin proliferare clonală a celulelor din seria albă. Proliferarea are loc *intra- și extramedular* și explică *creșterea numărului de granulocite*, în special de *neutrofile* și *splenohepatomegalia*.

Incidența. Boala apare la orice vîrstă, dar incidența maximală se întîlnește în a patra și a cincea decadă, sexele fiind afectate în mod egal.

Etiopatogenie și factori de risc (vezi generalități)

Sînt implicați mulți factori oncogeni : *radiații ionizante, virusuri*, și *toxice industriale*. *Markerii* (indicatorii) *proliferării clonale maligne sînt reprezentați de cromozomul Ph, translocația între cromozomul Ph 22* și *cromozomul 9* cît și de *prezența izoenzimei A, sau B a G 6 PDH* în toate celulele din seria mieloidă și absența lor în seria limfoidă și în fibroblaștii din piele.

De notat că limfocitele care conțin același tip de G 6 PDH derivă din *clone lipsite de cromozomul Ph 22*, fapt ce ar pleda pentru o patogenie multifactorială a LMC.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou clinic

În evoluția bolii se descriu o *fază cronică și una acută,* de *criză blastică.*

În faza cronică, cu evoluție lentă, progresivă survin simptome necaracteristice *asteno-vegetative* care se asociază și cu *semne de impregnație neoplazică. Tripla astenie psihică, fizică* și *sexuală* se întîlnește și în alte neoplazii viscerale.

Ca *fenomene paraneoplazice* amintim deficitul ponderal, neuropatia senzitivo-motorie, nevralgia sciatică, poliartralgiile și flebitele superficiale. Aceste fenomene sînt provocate de infiltrația tecilor perineurale sau sinoviei articulare cu celulele neoplazice. Flebita are la bază hipercoagulabilitatea indusă de perturbări între factorii procoagulanți și anticoagulanți. Fenomenul de leucostază (cînd numărul de leucocite depășește 100 000/mmc) și trombopenia, explică apariția hemoragiilor cutaneo-mucoase.

La examenul fizic se constată paliditate din cauza anemiei mieloftizice. *Splenomegalia* de gradul II, III sau IV este prezentă la 90% din bolnavi iar la 50% apare și hepatomegalia de gr. I sau II. *Adenomegalia periferică* și *leucemidele cutanate* survin numai la 3—5% din bolnavi, realizînd o formă particulară de LMC, care se confundă clinic cu LLC (fig. 36).

Cam *10% din bolnavi sînt asimptomatici* și descoperiți cu ocazia unei hemograme care arată leucocitoză cu neutrofilie și prezența mielocitelor și metamielocitelor în sîngele periferic.

Faza blastică — criza blastică — *de transformare,* cel mai adesea, *în LAM* și *mai rar în eritroleucemie sau LAL,* la 50% din bolnavi se instalează acut cu *febră, astenie marcată, fenomene hemoragipare* și *anemie.* În măduvă și în sîngele periferic apar *mieloblaști* și *promielocite.* Hemograma arată leucocitoză, anemie și trombopenie. *La restul de 50% criza*

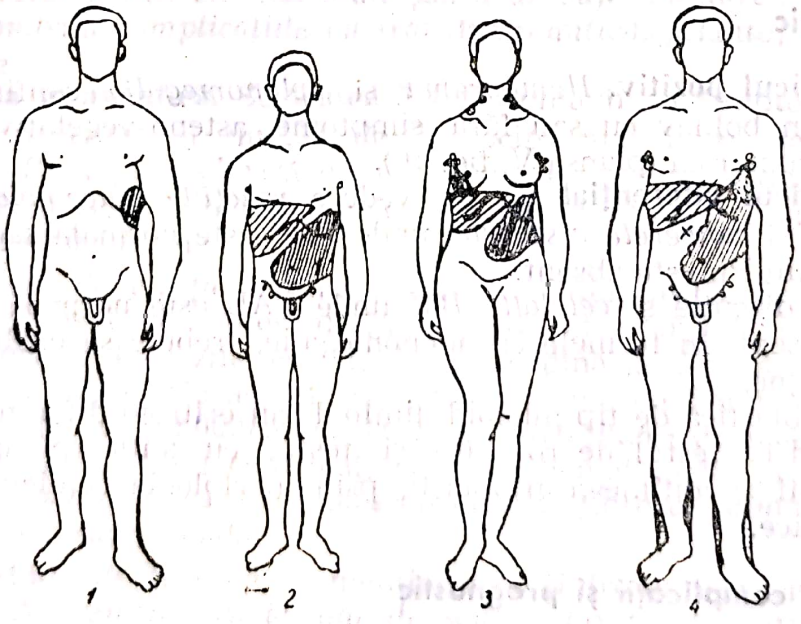


Fig. 36. Leucemie mieloidă cronică cu localizare frecventă hepatosplenică și mai rar ganglionară : 1. splenică, 2. hepatosplenică, 3. hepatosplenoganglionară, 4. apariția edemelor prin compresia ganglionilor inghinali.

Scanned with OKEN Scanner

blastică se instalează lent, fiind precedată de *creșterea leucocitelor, trombocitelor, de anemie și splenomegalie, fenomene refractare la drogurile elective*. În L.GC. bazofilia sau eozinofilia sînt semne prevestitoare de agravare a L.M.C. (planșa IV, fig. 7).

În criza blastică limfoidă, în măduvă apar limfoblaști și limfocite pre B. Testul de rozetare și T.d.T. (deoxinucleotid transferaza terminală) sînt pozitive și certifică criza limfoidă. *În criza mieloidă*, blaștii reacționează cu anticorpi monoclonali, antieritroblaști și antimegacariocite.

Date de laborator

Confirmarea diagnosticului este dată de *hemogramă, prezența cromozomului Ph 22 și FAL* (fosfataza alcalină leucocitară).

Hemograma relevă *leucocitoză cu neutrofilie* și prezența *mielocitelor* și *metamielocitelor* în *sîngele periferic*. Leucocitele se numără cu zecile și sutele de mii (pînă la 200 000). *Anemia* este totdeauna prezentă iar *trombocitele* pot fi *normale* sau *ușor crescute*. **Cromozomul Ph** *este prezent la 95% din bolnavi*. **F.A.L.** *este scăzută sau absentă* și pledează pentru deficitul neutrofilelor în fagocitoză și scăderea apărării nespecifice față de infecțiile bacteriene. F.A.L. este scăzută și în hemoglobinuria paroxistică nocturnă care de asemenea degenerează în L.A.M.

Ca **anomalii biochimice** notăm *creșterea acidului uric*, fapt ce explică *guta secundară*. *Lizozimul seric* este crescut și explică, în faza blastică, nefropatia leucemică. *Histamina* este crescută în L.M.C. cu bazofilie și explică pruritul. *Nivelul seric al transcobalaminei I și III* este ridicat din cauza creșterii masei granulocitare care sintetizează acești factori și implicit crește și nivelul vitaminei B_{12}.

Măduva hematogenă este hiperplazică, cu un procent ridicat de mielocite, metamielocite și prezența unor celule care conțin glicolipide și seamănă cu celula Gaucher (planșa IV, fig. 8, 9 și planșa V, fig. 10).

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv. *Hemograma* și *splenomegalia* confirmă diagnosticul la un bolnav cu sau fără simptome astheno-vegetative sau de impregnație tumorală (planșa V, fig. 10).

Diagnosticul diferențial are în vedere *reacțiile leucemoide din infecțiile acute* și *cancerele viscerale*, unde FAL este normală sau crescută, iar cromozomul Ph este absent.

Intră în discuție și *celelalte BM* unde FAL este normală și cromozomul Ph absent. În formele cu adenomegalie, trebuie să excludem limfoamele maligne.

În criza blastică de tip mieloid, limfoid sau eritroid diferențierea este făcută de T.d.T., testul de rozetare și testul cu anticorpi monoclonali antieritroblaști și antimegacarioblaști, prin morfologia celulelor și reacțiile citochimice.

Evoluție, complicații și prognostic

În *faza cronică* **evoluția** este lentă pentru 10—15 ani, timp în care apar **complicații acute** cum sînt *hemoragiile, trombozele, infecțiile intercurente, criza blastică* și **cronice** cum sînt *hiperuricemia secundară* și mai rar *litiază renală cu urat de Na*.

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragiile frecvent întîlnite sînt *digestive* (melenă), *pulmonare* (hemoptizia) și *genitale* (metroragii). Sînt provocate de trombastenie (trombocite cu deficite calitative) sau în stadiul avansat de trombopenie. În raport cu masa de sînge pierdută se traduc prin anemie, semne de șoc hipovolemic și se exteriorizează printr-o hemoptizie, melenă, hematemeză și metroragii prelungite.

Trombozele survin sub formă de flebite superficiale și mai rar ca flebite profunde, portosplenice sau flebotromboze ale membrelor inferioare. Poate să intereseze și corpii cavernoși, cînd provoacă priapism (erecții inutile, dureroase).

Infecțiile intercurente sînt : *pulmonare* (pneumonii, bronhopneumonii), *urinare* (pielonefrite acute, cistopielite) și se datoresc *deficiențelor funcționale ale neutrofilelor în fagocitarea microbilor.*

În *faza blastică* procesul se acutizează avînd o *evoluție fatală,* fiind rezistent la curele citostatice.

Hiperuricemia poate declanșa *crize de gută secundară* sau *litiază urică* la aproape 5—10% din bolnavi. Hiperuricemia se datorește distrugerii mari de celule maligne, din care rezultă acid uric care se poate depune în articulații sau poate precipita în căile urinare, formînd calculi.

Prognosticul *quo ad sanationem* este *rezervat* în formele cronice și bolnavii trebuiesc *pensionați.* Prognosticul *quo ad vitam este rezervat* în formele complicate și mai ales o dată cu apariția *crizei blastice.*

Tratament

Tratamentul LMC în *faza cronică* are ca **obiective** și **mijloace :**

— *deprimarea procesului proliferativ cu citostatice și radioterapie,* alfa și gama-interferon și grefă de măduvă pentru eventuala recolonizare medulară ;

— *să prelungească cît mai mult șansa de supraviețuire ;*

— *să combată complicațiile cu transfuzii, anticoagulante,* Allopurinol și antibiotice.

Conduita terapeutică. Se tratează toți bolnavii cu simptome subiective, deficit ponderal și număr de leucocite mai mare sau egal cu 50 000/mmc. Se supraveghează clinic și hematologic, prin dispensarizare toți bolnavii cu stare generală bună, fără acuze subiective și număr de leucocite sub 50 000/mmc.

Citostaticul *de elecție* pentru deprimarea înmulțirii celulare, este *Busulfanul* (Citosulfan, Mileran) în doză de atac de 4—6—8 mg/zi. Doza se reduce la 4—5 zile, cu cîte 1 mg/zi, pînă la o doză minimă eficientă de 1—2 mg/zi. Cu aceasta se continuă pînă cînd numărul de leucocite ajunge la 10—15 000/mmc. *Doza de întreținere* este de 2—4 mg/săptămînă, bolnavii fiind controlați clinic și hematologic la 3—6 luni. Are ca *efecte nedorite,* care trebuiesc urmărite, *fibroza pulmonară* și *insuficiența corticosuprarenală.*

Ca citostatic *de rezervă* se menționează Hidroxiureea, în doză de 0,5—2 g/zi. Are *efecte rapide, dar de scurtă durată* și poate fi folosit *dacă există rezistență* sau *complicații la Busulfan.* De notat că se pot obține remisiuni hematologice cu *alfa- sau gama-interferon.*

Trombozele beneficiază de Heparină, Trombostop și Dipiridamol (vezi flebite).

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 40

Leucemia granulocitară cronică: etiopatogenie, aspect clinic, tratament

LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ

ETIOPATOGENIE

- FACTORI ONCOGENI
  - — virusuri
  - — toxice industriale
  - — raze X
  - — radiații ionizante
- INDUC SAU ACTIVEAZĂ GENE ONCOGENE
- ARGUMENTE
  - — proliferare malignă monoclonală
  - — cromozomul Ph 22
  - — gene protooncogene C sis; C abl
  - — izoenzima A sau B a G6 PDH

ASPECT CLINIC

- FAZA CRONICĂ
  - — fenomene astenovegetative
  - — semne de impregnație tumorală
  - — nevralgie sciatică rebelă la tratament
  - — flebite superficiale
  - — spleno- și/sau hepatomegalie
  - — rar adenomegalie
- HEMOGRAMA
  - — leucocitoză + neutrofilie mielocite și metamielocite
- DATE BIOCHIMICE
  - Crește — acidul uric
  - — lizozomul seric
  - — histamina
  - — transcobalamina I și III
  - — vitamina B_{12}
  - — folații
  - Scade — FAL
- FAZA BLASTICĂ
  - — febră, anemie
  - — hemoragii cutaneo-mucoase
  - — blaști în sîngele periferic

TRATAMENT

- OBIECTIVE
  - — să deprime proliferarea
  - — să combată complicațiile
  - — să prelungească șansa de supraviețuire
- MIJLOACE ȘI CONDUITĂ
  - citostatic de elecție
    - — Busulfan
  - citostatic de rezervă
    - — Hidroxiuree
  - alfa- și gama-interferon
  - anticoagulante
  - iradierea splinei
  - Allopurinol
- Criza blastică — vezi LAM

Scanned with OKEN Scanner

Hemoragia se sancționează *cu transfuzie de sînge integral* și *cu masă eritrocitară izogrup, izo-Rh.*

Infecțiile pulmonare sînt sancționate cu Penicilină, Ampicilină sau cefalosporine în asociație cu Gentamicina.

La splenectomie sau *iradierea splinei* cu 6—10 Gray se recurge cînd *splina este mare* și apar *fenomene de hipersplenism.*

Criza blastică este refractară la tratamentul cu DAT (vezi LAM). Se încearcă scheme terapeutice, în care se alternează cura cu DAT, cu AVC (Adriamicin, Vincristin și Ciclofosfamidă). Se pot folosi și cure puternic citotoxice prin asociere de Azacitidină și Amsacrină.

Hiperuricemia se tratează cu *Allopurinol* în doză de 150—200 mg/zi și *ceaiuri diuretice* și *apă minerală alcalină* de Slănic Moldova sau Singeorz de Năsăud, pentru a împiedica formarea de calculi urinari.

Din anul 1982 s-a aplicat *grefa de măduvă osoasă* (GMO) cu mai bune rezultate, *în faza cronică* decît în *faza blastică a LGC.* Condiția terapeutică reclamă o cît mai mare identitate în sistemul HLA privind locusurile A, B și D.R.

Rezultatele terapeutice. Se obțin *remisiuni clinice* și *hematologice de 8 luni—1 an* și *supraviețuiri între 5 și 10 ani. Remisiunile* se apreciază prin ameliorarea stării generale, *menținerea leucocitelor în jur de 10 000/mmc, scăderea* în sîngele periferic a *numărului de mielocite și metamielocite* și după scăderea sau *staționarea în volum a splinei și ficatului* (diminuarea, stabilizarea fenomenelor de metaplazie).

POLIGLOBULIA VERA (PV)

Definiție

PV este o hemopatie malignă caracterizată prin splenomegalie și proliferarea malignă a celulelor din seria mieloidă cu prevalența hematiilor. Din acest motiv crește concentrația de Hb și Ht. Proliferarea mieloidă are loc *intra-* și *extramedular, în special în splină și ficat.*

Incidența. PV apare *mai ales la bărbați* după vîrsta de 40—50 ani. O incidență sporită este menționată în rîndul evreilor de origine europeană. Boala este *foarte rară la negri,* fapt ce pledează pentru intervenția unor *factori genetici, ecologici* și *rasiali* în geneza PV.

Etiopatogenie

Stimulii oncogeni acționează asupra unei celule precursoare care dă naștere unor *clone maligne* care *produc prevalent hematii,* dar și *trombocite* și *leucocite. Nu se constată cromozomul Ph.*

Se deosebește de *policitemia secundară* provocată de *creșterea producției de eritropoietină,* care *nu se însoțește de splenomegalie* și *de creșterea numărului de leucocite și trombocite, elemente caracteristice PV.*

Scanned with OKEN Scanner

Tablou clinic

PV se manifestă prin *simptome nervoase, cardiovasculare, cutaneo-mucoase, digestive* sau prin cele date de complicațiile inerente bolii. Fiziopatologic simptomele PV sînt o *consecință a creșterii viscozității sîngelui, a Ht, a volumului sangvin, și a turnoverului celular ridicat.* Așa se explică HTA, cianoza, hiperuricemia și tendința la tromboze. Totodată este dovedit că poliglobulia accelerează procesul de ateroscleroză facilitînd astfel apariția trombozelor arteriale.

Simptome nervoase. Bolnavii se plîng de cefalee, fosfene, acufene și ameteli provocate în special de *vîscozitatea crescută a sîngelui* și *scăderea vitezei de circulație a acestuia în teritoriul vascular cerebral și HTA.*

Simptome cardiovasculare. Bolnavii prezintă *HTA de tip sistolic* sau *sistolodiastolic* datorită *creșterii debitului cardiac, a volemiei, rezistenței periferice* și *scăderii impedanței aortice prin apariția plăcilor de aterom.*

Semne cutaneo-mucoase. Bolnavii au *cianoză la extremități* (pometi, buze, nas, urechi, pat unghial) *și la mucoasele vizibile.* Se datorește *creșterii Hb (hemoglobină) reduse,* deoarece plămînul nu poate satura decît 15 g Hb, ori în PV cantitatea de Hb depășește 17 g%, iar plusul de Hb nu poate fixa O_2.

Semnele digestive caracteristice sînt *hepatosplenomegalia* — datorate faptului că prin *metaplazie* devin organe hematopoetice (dau în mintea copilăriei), (fig. 37 A și B).

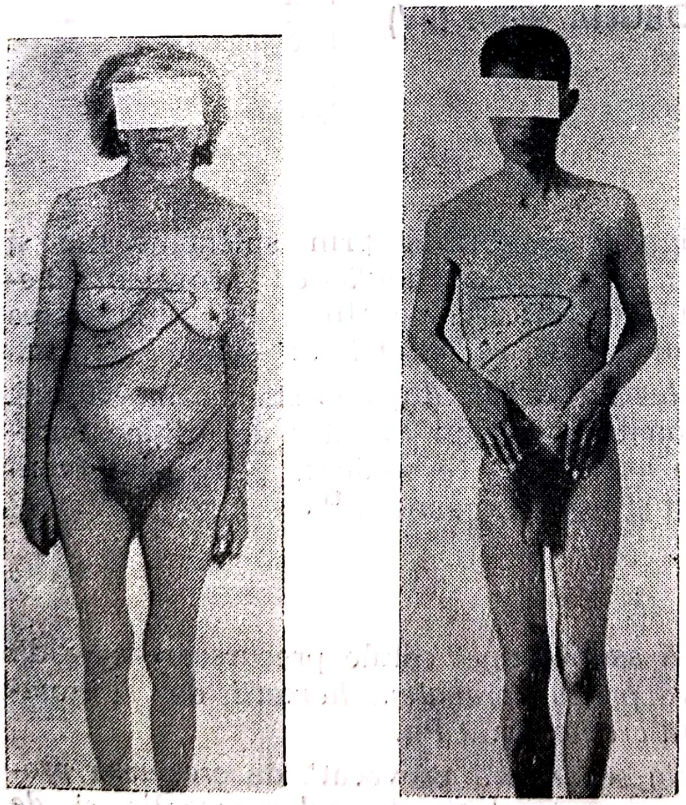


Fig. 37. A — Poliglobulia vera (după R. Tănăsescu); B — Poliglobulia vera (după R. Tănăsescu)

Simptome date de complicații. *Hemoragiile, trombozele veno-arteriale, hiperuricemia, criza blastică și fibroza medulară* sînt *principalele complicații.*

A. *Trombozele* sînt facilitate de *plăcile de aterom, creșterea viscozității sîngelui* și *a numărului trombocitelor* și *scăderea vitezei de circulație a sîngelui.* Trombozele sînt arteriale și venoase.

a. Cele arteriale au loc în ordinea incidenței în *teritoriul cerebral, coronar, mezenteric* și *splenic. Trombozele cerebrale* duc la A.V.C. traduse prin *hemipleqie* cu *afazie motorie. Tromboza coronariană* îmbracă aspectul infarctului de miocard. *Infarctul mezenteric* se traduce prin colici intestinale însoțite de scaune cu sînge

și semne de abdomen acut. *Infarctul splenic* se recunoaște prin durere vie în hipocondrul stîng, splină mare, sensibilă și febră.

b. *Trombozele venoase*, favorizate de *hipercoagulabilitatea sîngelui*, se produc în *venele profunde ale membrelor inferioare* și mai rar în *teritoriul port și suprahepatic* cînd realizează tabloul *pileflebitei* sau al *sindromului Budd-Chiari*.

B. *Hemoragiile pot coexista cu trombozele* și reprezintă paradoxul PV. La nivelul *cutaneo-mucos* se traduc prin *echimoze subcutanate*. Sînt provocate atît de distensia și *ruptura arteriolelor* și capilarelor sub efectul H.T.A. cît și de *fenomenul de trombastenie* (alterarea calitativă a trombocitelor).

Hemoragiile *retiniene* se observă la examenul oftalmologic, sînt severe, căci *duc la cecitate*.

HDS este provocată de erodarea arteriolelor printr-un *ulcer gastric*. În geneza UG sînt implicate *microtrombozele* din vasele submucoasei care duc la ischemie. Se adaugă *acțiunea caustică și clorhidropeptică* a sucului gastric favorizată de hipersecreția de histamină. În P.V. cu *bazofilie celulară* are loc o *producție sporită de histamină* care stimulează secreția gastrică de HCl.

C. *Hiperuricemia*. Din *producția și distrugerea mare* de celule hematopoietice rezultă *mult acid uric* care se poate depune în articulații sau elimina pe cale urinară, unde precipită formînd calculi. Cam 5—10% din bolnavi au *crize de gută* sau *colici renale* cu prezența de *calculi urici*.

D. *Criza blastică terminală* este o complicație severă care se traduce prin transformarea PV în LAM sau eritroleucemie (vezi LMC).

E. *Fibroza medulară* provocată prin proliferarea fibroblaștilor din țesutul de susținere al măduvei hematopoietice este o complicație rară. Confirmarea este dată de biopsia medulară care arată o măduvă foarte săracă în elemente, funcțiile fiind preluate de ficat și splină, care cresc mult în volum.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este oferit de *hemogramă* și *hematocrit*, în contextul semnelor clinice. *Hematiile* variază între 7—14 milioane, iar leucocitele între 7—10 000/mmc. Ht este egal sau mai mare de 50%, iar VSH se înțelege, mică de 2/4 mm liniari. Cromozomul Ph este absent.

Biopsia sau puncția medulară este indicată în caz de criză blastică sau M.M.M.

Biochimic, nivelul vitaminei B_{12}, al transcobalaminei I și III este crescut ; în vreme ce eritropoietina este scăzută. Crește acidul uric și lizozimul seric, F.A.L. este normală sau crescută și scade în criza blastică.

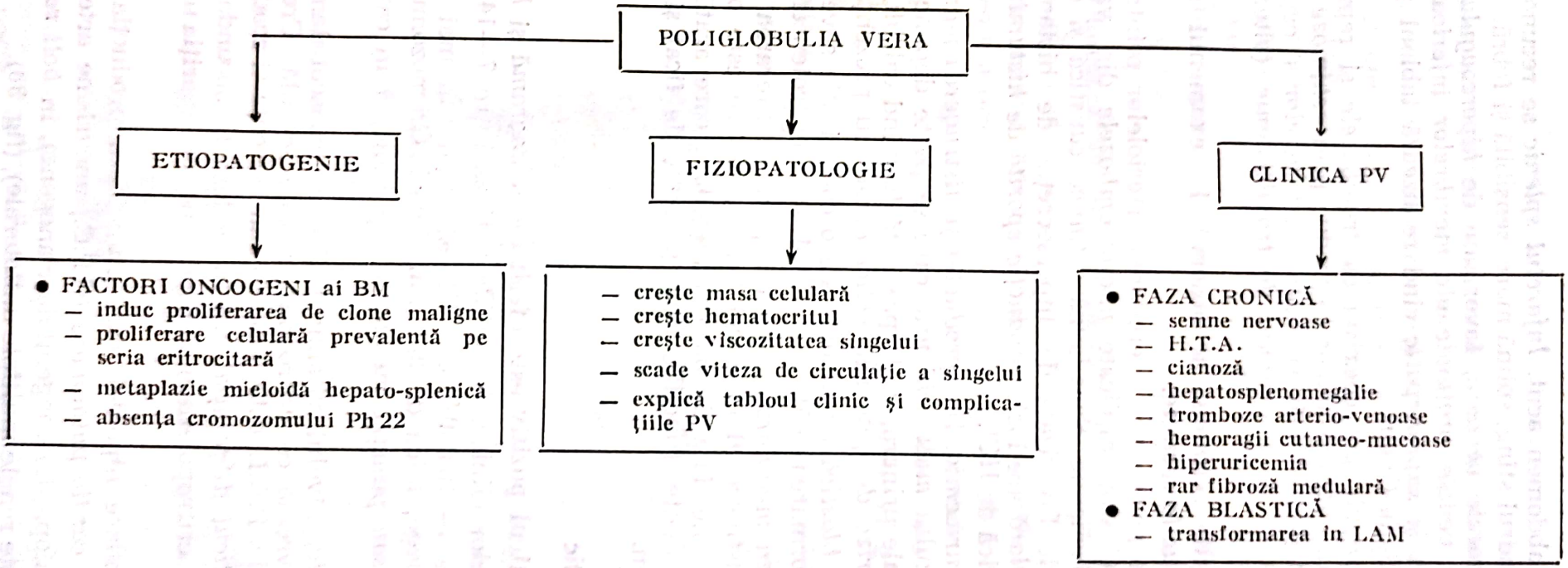
Diagnosticul diferențial are în vedere P. secundare determinate fie de creșterea eritropoietinei normale, fie de apariția unei false eritropoietine.

P. secundare hipoxiei, care stimulează producția de eritropoietină, apar în boli *cardio-pulmonare* (C.P.C., anevrisme arteriovenoase pulmonare, în cardiopatiile congenitale cianogene), în *boli renale* (rinichiul polichistic, chiste renale multiple unilaterale), (fig. 38).

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 41

Poliglobulia vera : etiopatogenie, fiziopatologie, clinică



Scanned with OKEN Scanner

P. secundare prin falsă eritropoietină apar în cancerul renal, hepatic, gastric și pulmonar.

Evoluție, prognostic, complicații

Evoluția este lentă progresivă și agravată de complicațiile menționate. *Prognosticul quo ad sanationem* este rezervat. *Prognosticul quo ad vitam* este infaust în criza blastică. Șansa de supraviețuire în P.V. necomplicată și netratată este de 5—10 ani.

Tratament

Are aceleași **obiective** menționate la L.M.C., diferă **mijloacele** eficace care sînt reprezentate de flebotomia săptămînală și fosforul radioactiv. Ca citostatice de rezervă amintim Melphalanul, Busulfanul, Clorambucilul și Hidroxiureea.

Conduita terapeutică. Se fac flebotomii de 2—3 ori pe săptămînă, pentru a menține un Ht sub 50%, ideal în jur de 45—47%. Sîngerarea ameliorează simptomele nervoase, cardiovasculare și previne instalarea trombozelor.

Citostaticul de elecție este Ph^{32} în doză de 1 milicurie pe 10 kg corp greutate, doza fiind deci de 5—7 milicurie. Remisiunea clinică și hematologică apare după 3—4 săptămîni. Doza se poate repeta numai după 6—8 luni sub control hematologic.

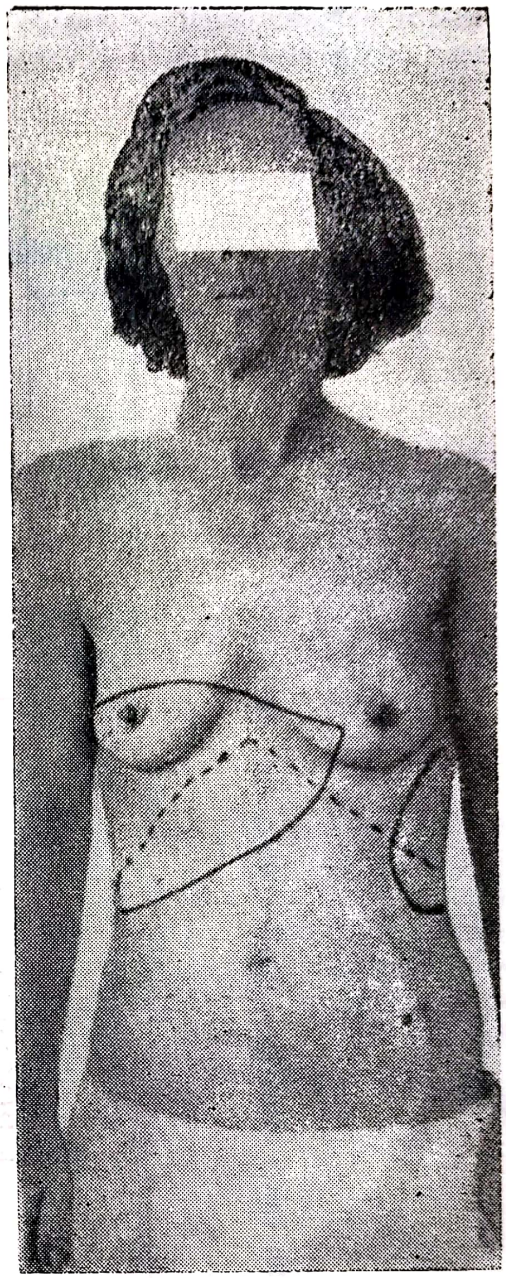


Fig. 38. Poliglobulie la o bolnavă cu stenoză mitrală și insuficiență cardiacă (după R. Tănăsescu)

Busulfanul scade numărul de leucocite și trombocite, dar nu influențează eritropoieza și duce la fibroză pulmonară și insuficiență suprarenală. *Hidroxiureea* în doză de 1—3 g/zi are aceleași efecte asupra leucocitelor și trombocitelor. *Clorambucilul* favorizează criza blastică și nu este recomandat.

Allopurinolul în doză de 150—300 mg/zi scade uricemia și previne guta și litiaza urică. Se asigură și un aport suficient de lichide.

Hemoragiile mari necesită transfuzii de sînge izogrup, izo-Rh și 4—6 g fibrinogen.

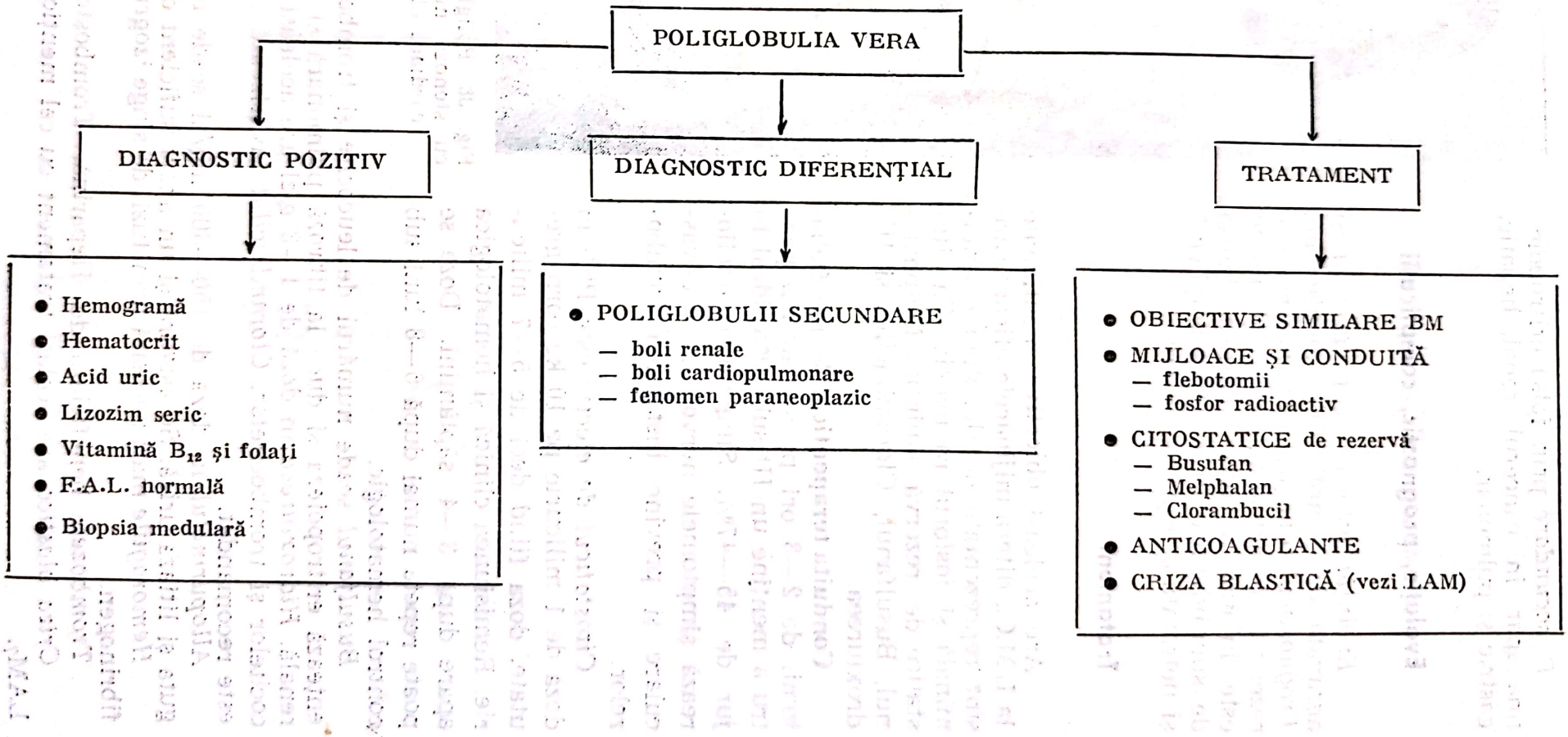
Trombozele beneficiază de Heparină, Trombostop și Dipiridamol.

Criza blastică are același tratament cu cel menționat $LAM_{1,2}$ sau în LAM_7.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 42

Poliglobulia vera : diagnostic pozitiv, diagnostic diferențial, tratament



Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele tratamentului prin flebotomii săptămînale, lunare și Ph^{32} sînt apreciate ca bune, se obțin remisiuni clinice și hematologice (scade celularitatea) și se previn complicațiile trombotice și hemoragice care handicapează acești bolnavi.

MIELOFIBROZA (MF)

Definiție

MMM (metaplazia mieloidă cu mielofibroză) este o BM caracterizată prin înlocuirea treptată a măduvei hematogene cu țesut fibros. *Hematologic* se traduce prin *anemie și splenomegalie progresivă* și un *număr variabil de granulocite și trombocite.*

Incidența. Este o boală rară, care apare după 40—50 ani, cu interesare egală a sexelor. Se întîlnește întîmplător la mai mulți membri ai unei familii.

Etiologie și factori de risc

Majoritatea hematologilor consideră M.F. o neoplazie malignă. Sub influența factorilor oncogeni asupra CFUC din seria mieloidă, eritrocitară și trombocitară apar celule maligne care prin înmulțire dau naștere la clone maligne. Pe măsură ce se înmulțesc, celulele maligne colonizează splina și ficatul realizînd fenomenul de metaplazie mieloidă. Fibroza medulară este reactivă și este provocată de o serie de factori stimulatori ai fibroblaștilor (FSF) produși de celulele maligne. Pe măsură ce clonele maligne se înmulțesc și colonizează țesuturilor extramedulare, sub influența FSF, apare fibroza medulară difuză care face dificilă biopsie medulară și osoasă.

Tablou clinic

M.F. debutează lent, insidios, cu semnele unei *anemii cronice* tradusă prin *paliditate progresivă* și *prezența unei spline care crește treptat.* Constant apare și hepatomegalia de gradul I, II, iar *lipsa adenomegaliei* ne ajută să o diferențiem de *bolile limfoproliferative.*

În perioada de stare a bolii *anemia se agravează,* necesită *transfuzii repetate* și apar complicațiile inerente BM *trombohemoragice, infecțiile intercurente* și *uricemia.*

Hemoragiile sînt *cutaneomucoase și digestive,* cauza lor fiind *trombocitopenia. Trombozele sînt venoase și arteriale* cu o simptomatologie menționată la PV. Coexistența *hemoragiilor* și *trombozelor* reprezintă *paradoxul BM.* De asemenea *infecțiile* și *hiperuricemia* sînt similare cu cele arătate la PV și LMC. Pe fondul *litiazei urice* fac infecții repetate care duc la o insuficiență renală cronică.

Criza blastică terminală prin *transformarea în LAM semnează adesea sfîrșitul acestor bolnavi.*

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este asigurat de *hemogramă* și *biopsia medulară.*

A. *Hemoleucograma* arată în stadiile inițiale un aspect de *anemie leucoeritroblastică*, tradus prin prezența *unui număr crescut de leucocite și trombocite* și de *prezența eritroblaștilor în sîngele periferic. Leucocitele* variază între 8—20 000/mmc și trombocitele între 400—600 000/mmc. Se constată *bazofile pigmentate* și *trombocite gigante. Anemia* este totdeauna prezentă, se traduce prin *prezența hematiilor în formă de lacrimă* și are multiple cauze : eritropoieza extramedulară ineficace, insuficiența medulară și hipersplenismul. Se constată anizocromie, anizocitoză și poikilocitoză. În carența de folați apar megalocite și megaloblaști. Aspectul leuco-eritroblastic al hemogramei pretează la diagnostic diferențial cu eritroleucemia. Pe măsură ce boala evoluează apare pancitopenia.

B. *Biopsia medulară.* Arată în stadiile inițiale o *hiperplazie medulară*, situație în care MF este greu de diferențiat de PV, iar colorații speciale pun în evidență acumularea de reticulină și colagen în stroma medulară. În stadiile înaintate, biopsia este greu de executat și arată o *fibroză difuză* cu osteoscleroză.

Radiografia oaselor late (craniu, bazin), scurte (vertebre) și a epifizelor oaselor lungi arată o condensare a spongioasei prin osteofibroză și osteoscleroză.

Anomaliile biochimice. Absența cromozomului Ph, creșterea vitaminei B_{12}, a transcobalaminei I și III, scăderea folaților, creșterea acidului uric și valorile normale ale FAL sînt anomalii comune întîlnite și în PV.

Diagnosticul diferențial are în vedere *PV, LGC, eritroleucemia, anemia acrestică* și *anemia megaloblastică*, subliniind argumentele pro- și contra MF.

Evoluție, prognostic, complicații

Evoluția este lentă cu anemie progresivă și *complicațiile* arătate.. *Prognosticul* este rezervat. Bolnavii mor prin infecții intercurente, criză blastică sau complicații trombohemoragice.

Tratament

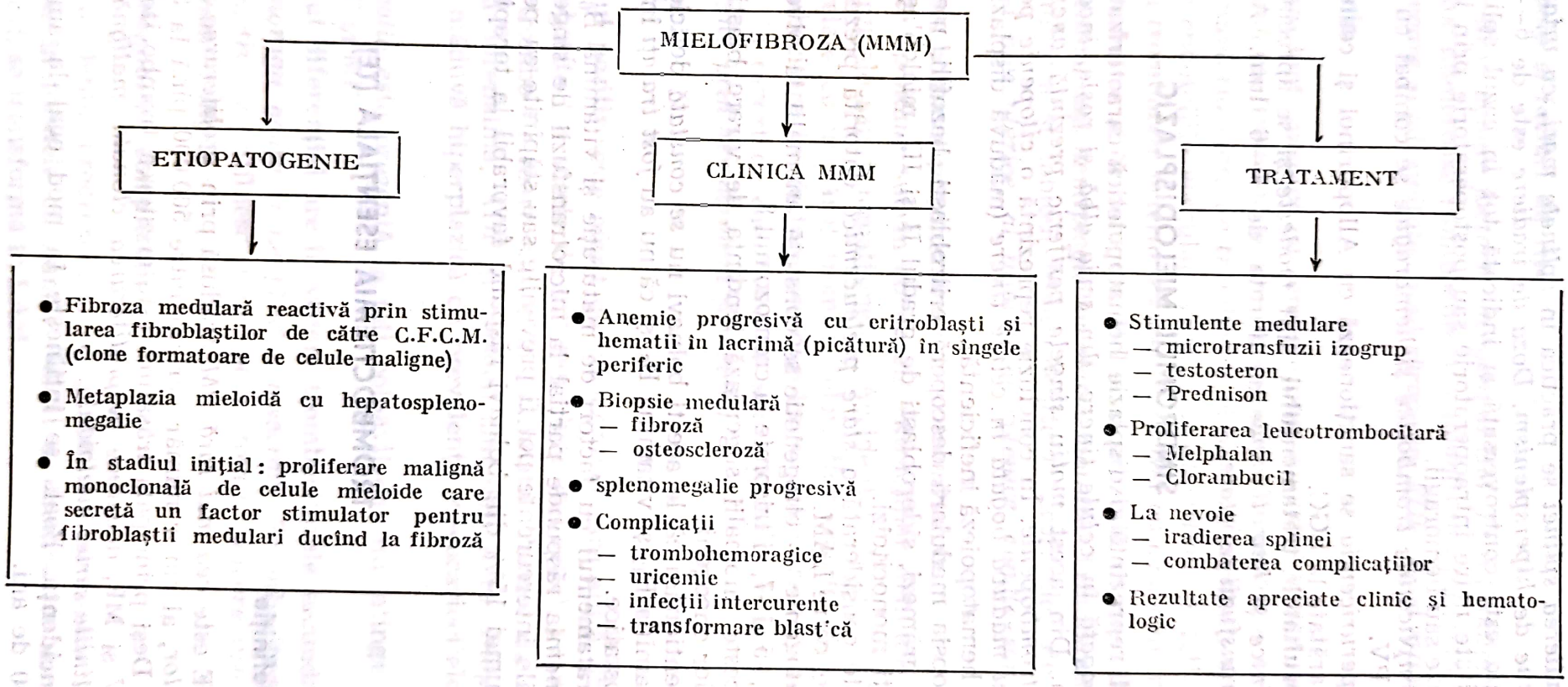
Este în *principal simptomatic* și are drept *scop corectarea anemiei prin transfuzie, testosteron* și *Prednison.* În stadiile inițiale se combate proliferarea leucotrombocitară prin Clorambucil și Melphalan.

Conduita terapeutică. *Anemia* se corectează prin *microtransfuzii de masă eritrocitară izogrup, izo-Rh,* de 2—3 ori pe lună. *Eritropoieza ineficientă* poate fi ameliorată prin administrarea de Oximetalon sau Fluoximesteron (doză de 150—200 mg/zi). Prednisonul în doză de 30—40 mg/zi poate potența acțiunea androgenilor. Clorambucilul și Melphalanul se folosesc în caz de leucotrombocitoză, cînd se obțin remisiuni pentru 4—5 luni.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 43

Mielofibroza : etiopatogenie, clinică, tratament



Scanned with OKEN Scanner

Iradierea splinei se practică în *splinele mari, cu infarcte repetate* și *fenomene de hipersplenism. Doza de iradiere* este de 6—10 Gray. *Splenectomia* este controversată și indicată tot în cazul splinelor mari. Dă mortalitate mare intraoperatorie sau postoperatorie prin infecții grave și tromboze sau hemoragii.

Complicațiile trombotice și hemoragice se combat cu mijloacele arătate la PV.

Hiperuricemia se sancționează cu Allopurinol și ceaiuri diuretice în dozele arătate la LGC.

Rezultatele tratamentului sînt *modeste* și se apreciază prin *remisiuni clinice și hematologice* cu durata de 4—6 luni. Anemia necesită *microtransfuzii repetate.*

SINDROMUL MIELODISPLAZIC

SM reprezintă o displazie hematopoietică caracterizată printr-o *măduvă bogată în celule tinere, din seria albă și roșie, incapabilă de a se* matura. Din acest *motiv sîngele periferic prezintă anemie, leucopenie și/sau trombopenie.* În concluzie reprezintă o *citopenie periferică refractară, cu măduvă bogată în celule tinere* (măduvă displazică, discitopoietică cu hematopoieză ineficientă).

Biopsia medulară descoperă eritroblaști bazofili, megaloblaști grupați în grămezi, sideroblaști de gradul II și III, mieloblaști, promielocite și blaști monocitoizi.

Este considerată o *stare preleucemică* datorită prezenței blaștilor și evoluției către LAM.

Patogenie — citogenetic se constată anomalii la nivelul cromozomilor 5q-, -5 și -7, și trisomie la cromozomul 8.

Aceste anomalii sugerează tendința de virare blastică în prezența factorilor oncogeni.

Menționăm că la acești bolnavi nu *se constată* deficiențe de acid folic, vitamina B_{12} și vitamina B_6, și că nu au *fost tratați* în ultimele 3 luni cu citostatice.

Tratamentul cu factori de maturație și vitamină B_6 este ineficient.

Anemia răspunde parțial la microtransfuzii de sînge, prednison, iar infecțiile intercurente pot fi prevenite sau stăpînite cu penicilină.

Numai 15% din bolnavi răspund favorabil la terapia cu citostatice.

TROMBOCITEMIA ESENȚIALĂ (TE)

Definiție

TE este *cea mai rară BM,* tradusă prin *proliferarea malignă a trombocitelor,* al căror număr variază între 500 000 pînă la 3—4 milioane pe mmc. Deși principala trăsătură este creșterea trombocitelor, TE seamănă cu PV și MF, deoarece *în proliferarea clonală malignă sînt interesate toate liniile seriei mieloide.*

Incidența. Boala se întîlnește în mod egal la ambele sexe, între 40—50 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie și factori de risc

Sînt implicați în genere *factorii oncogeni ai BM*. Prin proliferare neoplazică se produc numeroase trombocite cu *anomalii morfofuncționale, cu deficite de agregare și adezivitate, fiind sărace în ADP, F_3 și tromboxani.*

Tablou clinic

Debutul este lent, insidios cu semnele unei *anemii cronice* pe fondul căreia apar *accidente trombotice* sau *hemoragice*. Trombozele se explică prin faptul că *numărul mare de trombocite* eliberează cantități sporite de *tromboxani* iar endoteliile vasculare produc *prostacicline*. Acești doi factori favorizează *trombozele arteriovenoase*. Este BM cu *cele mai frecvente manifestări trombotice și hemoragice*. Bolnavii prezintă în special *atacuri ischemice tranzitorii sau hemiplegie cu afazie motorie*. Trombozele *venoarteriale* pot îmbrăca și tabloul *tromboflebitelor* profunde, ale *pileflebitei, trombozei mezenterice, al infarctelor splenice, renale sau mezenterice*.

De asemenea bolnavii prezintă *crize de eritromelalgie*.

Hemoragiile spontane survin cu ocazia extracțiilor dentare, a intervențiilor chirurgicale sau traumatismelor. Accidentele trombohemoragice sînt direct corelate cu numărul trombocitelor. *Hemoragiile* se datoresc deficitelor trombocitare în factori procoagulanți. *HDS se întîlnesc mai rar* și îmbracă, în raport de cantitatea de sînge pierdut, tabloul *anemiei acute exteriorizate prin hematemeză și melenă*.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este oferit de *hemogramă* care arată un *număr ridicat de trombocite* (cu sutele de mii sau chiar milioane), cu o morfologie variată : trombocite mari, sărace în granulații. Testele de agregare trombocitară la adrenalină, ADP și colagen sînt deficitare. *Biopsia medulară* arată o măduvă hiperplazică cu prevalența megacariocitelor mari, hiperploide.

Splenomegalia este prezentă la toți bolnavii dar nu atinge dimensiunile din LMC și MF.

Diagnosticul diferențial are în vedere trombocitozele secundare care apar după *hemoragii acute și neoplasme viscerale. Trombocitemiile secundare sau reactive* se întîlnesc *după splenectomii, cancere viscerale* și uneori în *limfoame maligne*.

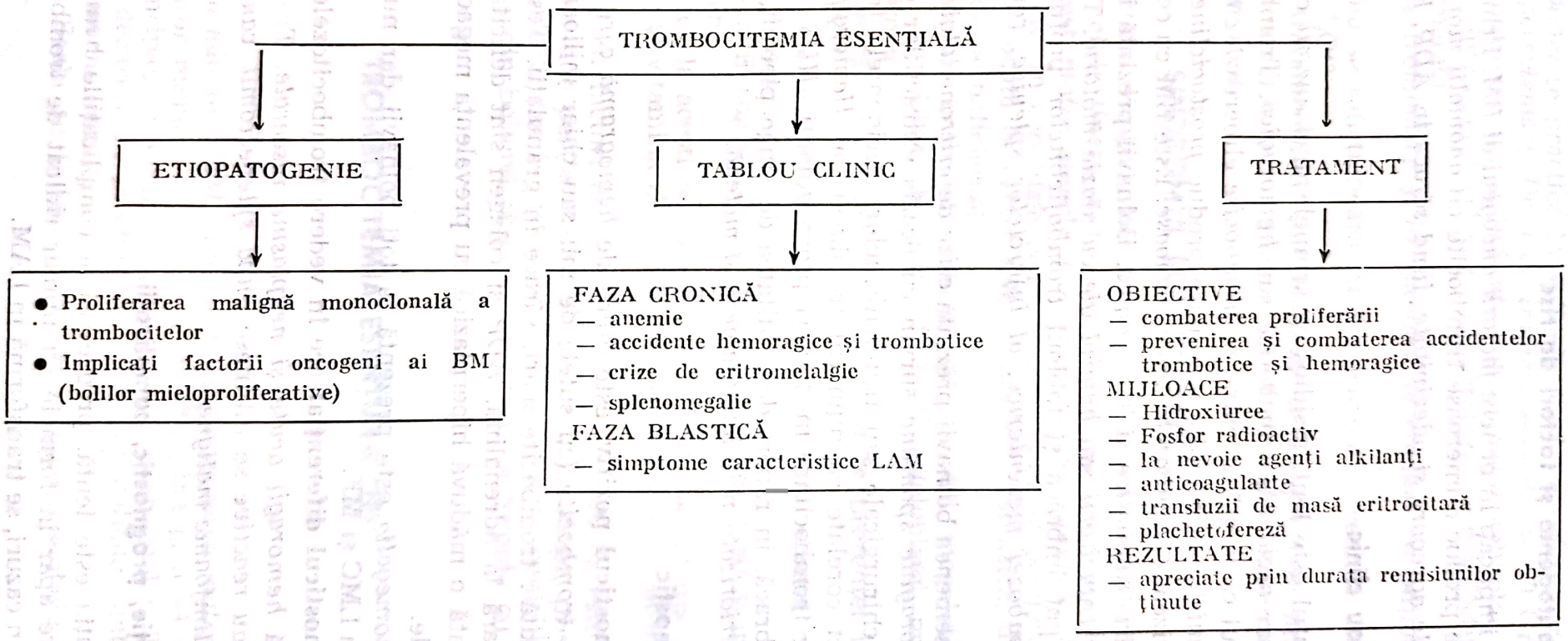
Evoluție, prognostic, complicații

Evoluția este lentă, progresivă și complicațiile hemoragice și trombotice care apar în formele cu număr ridicat de trombocite sînt fatale. În 10% din cazuri, se transformă în LAM.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 44

Trombocitemia esențială : etiopatogenie, clinică, tratament



Tratament

Tratamentul are ca **obiective** *combaterea proliferării celulare* prin *agenți alkilanți, fosfor radioactiv, prevenirea și combaterea accidentelor hemoragice și trombotice.* Deoarece Busulfanul și Clorambucilul facilitează criza blastică se apelează la *Hidroxiuree.* Cînd aceasta devine ineficace, se apelează la agenți alkilanți și fosfor radioactiv 32.

Accidentele hemoragice și trombotice se controlează cu *transfuzii de masă eritrocitară* și *anticoagulante.* Dacă nu pot fi astfel controlate se recurge la *placheto-fereză.* Dipiridamolul și Aspirina sînt folosite pe termen lung, pentru a preveni trombozele.

Rezultatele tratamentului sînt apreciate prin obținerea *remisiunilor clinice și hematologice de lungă durată,* prin *prevenirea și apariția tardivă a complicațiilor trombotice și hemoragice.*

Scanned with OKEN Scanner

BOLNAVUL CU ADENOMEGALIE

Prin *adenomegalie* se înțelege *mărirea de volum a ganglionilor limfatici ca expresie a unui proces inflamator, imunoalergic* sau *neoplazic. Adenita* este *inflamația unui grup ganglionar provocată de o infecție specifică* cum este *tuberculoza sau luesul* sau de o *infecție nespecifică virală, bacteriană* sau *micotică.*

GENERALITĂȚI ȘI CLASIFICARE

Noțiuni de anatomofiziologie

Organismul uman posedă 400—500 de ganglioni situați la locuri cheie care păzesc porțile de intrare în organism a diverșilor agenți patogeni. Astfel, *ganglionii limfatici* sînt situați la *gît, rădăcina membrelor* sau în *hilul organelor interne* (ficat, splină, rinichi), în *hilul mezenteric*, în *regiunea retroperitoneală lomboaortică, lombopelvină ori de-a lungul pereților cavității toracice și abdominale.*

Structural ganglionii limfatici sînt formați din *zona corticală, paracorticală și medulară. În zona corticală* se găsesc foliculii limfatici dotați cu limfocite B care asigură apărarea umorală. *În zona paracorticală* sînt aglomerate limfocitele T care au în supraveghere apărarea de tip celular. *Zona medulară* este alcătuită din septuri limfatice, niște canale mititele, unde circulă ca niște furnici limfocitele B, T și macrofagele.

Funcția. Ganglionii limfatici fiind populați cu *limfocite* și *macrofage* care fac parte din *sistemul imunocompetent,* asigurînd *apărarea organismului.*

Ganglionii limfatici sînt *filtre biologice,* la nivelul lor se filtrează *limfă, virusuri, bacterii, antigene* și *celule tumorale.* Această funcție de *filtru biologic* ne ajută să înțelegem *etiologia infecțioasă, imunoalergică* și *tumorală a adenomegaliilor.*

Tot din sistemul limfatic fac parte și *formațiile limfoide din corion sau submucoasa diferitelor organe tubulare.* Amintim și așa-numitul sistem MALT (țesut limfatic anexat mucoaselor; BALT la mucoasa bronșică și GALT la mucoasa intestinului) formațiunile limfoide din cavitatea *bucală și faringe:* amigdalele palatine, linguale și cercul limfatic Waldayer.

În tubul digestiv se află foliculii limfatici din corion, plăcile Payer și apendicele ca organ „lyke bursal" (GALT).

În *corionul* și *submucoasa bronhiilor* se află formațiuni limfoide care asigură apărarea de infecții și antigene cum sînt : pneumoalergenele sau antigenele vibrobacteriene (BALT).

Scanned with OKEN Scanner

Căile urinare, bazinetul, ureterul, vezica urinară și *uretra* posedă de asemenea formațiuni limfoide, situate tot în corion și submucoasă.

Aceste formațiuni *limfoide, submucoase* sînt formațiuni de apărare locală, unde prin intermediul *macrofagului, limfocitele B și T iau contact cu diverse antigene.*

Clasificarea adenopatiilor

Se poate face după diverse criterii, dar noi preferăm criteriul etiologic.

I. **Adenopatiile inflamatorii** sînt de 2 feluri :

a. *Specifice* — *adenită tuberculoasă ;*
— *adenită luetică.*

b. *Nespecifice* — *virale* din *adenoviroze, mononucleoză, limforeticuloză acută benignă,* din *bolile eruptive ale copilului* (rujeola, rubeola, varicelă), din *limfogranulomatoza benignă inghinală ;*
— *bacteriene satelite* unui *focar dentar, angine acute,* unui *panariţiu, plăgi tăiate și infectate ale membrelor ;*
— *micotice* — adenite din *actinomicoză.*

II. **Adenopatiile imunoalergice** (micropoliadenopatii) întîlnite în *bolile de colagen, în special LED, în boala serului,* în *hepatitele cronice.* Aici se încadrează și *sarcoidoza.*

III. Adenopatiile neoplazice sînt *primare* sau *metastazice.*

— *Primare* — *boli limfoproliferative :* leucemia limfatică acută și cronică, boala Hodgkin, limfomul nonhodgkin, mielomul multiplu, boala Waldenström ;
— *boli mieloproliferative* — leucemia mieloidă acută și cronică, mielofibroză ;

— *Secundare sau metastatice* cum întîlnim în :
— *adenopatia supraclaviculară* din cancerul gastric ;
— *adenopatia axilară* din cancerul mamar ;
— *adenopatia retrosternocleidomastoidiană* și supraclaviculară din cancerul bronșic ;
— *adenopatia inghinală* din cancerul anorectal și genital extern.

INFORMAȚII OFERITE DE ANAMNEZĂ ȘI EXAMENUL OBIECTIV

Diagnostic

Diagnosticul clinic, pozitiv are la dispoziție informații furnizate de *anamneză, examenul obiectiv și datele paraclinice.*

În etapa clinică anamneza și *examenul fizic descoperă adenopatia și manifestările de acompaniament* care sînt de *ordin general, cutaneomucos, mioarticular, hepatosplenic, gastrointestinal* și *nervos.* Trebuie reți-

Scanned with OKEN Scanner

nut faptul că adenopatiile neoplazice și imunoalergice sînt însoțite de manifestări sistemice, antrenînd în tabloul clinic diverse organe și sisteme.

Examenul fizic descoperă *adenopatia periferică*, stabilește *caracterele ei temporale* și trebuie să caute alte manifestări cutanate articulare și viscerale. Trebuie de multe ori intuită și căutată *adenopatia internă, mediastinală* și *abdominală*.

Adenopatia externă se descoperă prin *inspecția* și *palparea* tuturor grupelor ganglionare. Se stabilesc caracterele temporale : *topografia, volumul, motilitatea, consistența* și *prezența sau absența semnelor inflamatorii*.

Topografia. Adenopatia poate fi *localizată* interesînd un grup ganglionar sau *generalizată* interesînd mai multe grupuri ganglionare, *dispuse simetric sau asimetric* iar în raport cu diafragmul, de o parte sau de ambele părți ale diafragmului. De pildă *adenita inflamatorie* este localizată, adenita virală sau din bolile imunoalergice este o micropoliadenopatie generalizată. În *limfoamele maligne*, este în raport cu stadiul, *localizată, generalizată asimetric sau simetric* și de *una sau ambele părți ale diafragmului*.

În metastazele canceroase este localizată, așa cum rezultă din clasificare, în anumite zone ganglionare.

Volumul ganglionilor. Mărimea lor se apreciază prin comparație sau mai nou în centimetri sau milimetri (ne-am tehnicizat).

Ganglionii mici de mărimea unor boabe de *fasole, orez, porumb*, sînt localizați sau generalizați. Este cazul *adenopatiilor virale* și din *unele boli de colagen*.

Ganglionii mari, cît o *prună, castană, ou* sau în cm variază între 0,5—6 cm diametrul, cînd formează o masă conglomerată, sînt de asemenea localizați sau generalizați. *Adenopatia gigantă* localizată sau generalizată aparține *limfoamelor maligne*.

Consistența ganglionilor. Ganglionii *elastici, nedureroși, mobili*, aparțin *adenitelor virale, leucemiilor acute* și *cronice* și *unor colagenoze cum sînt LED și PR* forma Felty și Chauffard-Still.

Ganglionii de consistență fermă, aderenți între ei de părțile din jur, imobili, se întîlnesc în limfomul *Hodgkin* și limfomul *nonhodgkin*.

Semnele celsiene, *roșeață, sensibilitate, tumefacție, căldură și tendință la fistulizare spontană* sînt caracteristice *adenitei tuberculoase laterocervicale* care *lasă cicatrice cheloide, limfogranulomatozei inghinale* unde apare fistulizarea în formă de „stropitoare". De asemenea fistulizează deseori adenite din *„boala ghearelor de pisică"* din *tularemie* și *actinomicoză*.

Informațiile din anamneză aduc unele precizări care permit un diagnostic chiar în etapa clinică și totodată dirijează țintit explorarea paraclinică.

Modul de debut al adenopatiilor este *acut* și *lent, insidios*. Acut sau lent, insidios debutează *adenitele virale, leucemiile acute și cronice, adenitele bacteriene satelite unui focar de infecție, adenita tuberculoasă, adenita din forma acută a LED. Metastazele ganglionare* din cancerele viscerale menționate la clasificare se instalează în mod treptat.

Scanned with OKEN Scanner

Limfomul *Hodgkin și nonhodgkin* debutează acut sau lent insidios. Tot în etapa clinică din anamneză și examenul obiectiv se desprind manifestările de acompaniament. Sînt redate schematic mai jos.

Manifestările generale sînt de *tip infecțios, bacterian, viral*, de *tip impregnație bacilară* sau *neoplazică*.

Manifestările infecțioase bacteriene însoțesc adenitele localizate, cu semne celsiene locale și semne generale de infecție : *febră, frison sau frisonete*. Este cazul unor adenite supurate.

Manifestările generale de tip toxiinfecțios traduse prin *febră neregulată sau ondulantă* cu *alterarea marcată a stării generale* sînt caracteristice *leucemiei acute* însoțite de micropoliadenopatie generalizată cît și *formelor ganglionare și visceralizate ale limfomului Hodgkin* și *nonhodgkin*. În asemenea situații survin fie *hepatosplenomegalia*, fie simptome *alarmante mediastino-pleuropulmonare*.

În limfoamele maligne a fost codificat la Ann Arbor, tabloul clinic de tip A sau B. *În tipul A* bolnavul prezintă o *adenopatie localizată cu stare generală bună*. *În tipul B adenopatia localizată* este însoțită de *semnele de impregnație tumorală, febră, frison, transpirații și deficit ponderal*. *Sindromul febril sau subfebril* prelungit aparține tot *formei B*.

În leucemia limfatică cronică, astenia, adinamia (scăderea în forțe fizice și greutate) însoțesc micro- sau macropoliadenopatia generalizată simetrică.

În adenopatia tuberculoasă sînt prezente *astenia, adinamia, subfebrilitatea* și *scăderea în greutate*, considerate de clasici ca semne de *impregnație bacilară*. Notăm că semnele zise astenovegetative, de *impregnație tumorală* sau *bacilară* sînt aceleași și trebuie interpretate în lumina caracterelor temporale ale adenopatiei.

Manifestările cutaneomucoase sînt caracteristice unor boli. Astfel *erupțiile cutanate* de tip *urticarian, scarlatiniform, rubeoliform* se întîlnesc în *LED* și în *mononucleoza infecțioasă*.

— *Purpura, echimozele, epistaxisul* și *gingivoragiile* apar în *leucemiile acute*. *Gingivita hipertrofică* și *angina acută roșie, cenușie* sau *ulceronecrotică* apar în *leucemia acută mielomonocitară* și *leucemia acută limfocitară*.

— *Micropoliadenopatia din LED și boala Waldenström* este precedată sau acompaniată de *erupția purpurică* care mimează *purpura vasculară sau trombopenică idiopatică*.

— *Leucemidele* sub formă de nodul sau placarde subcutanate de culoare roșie, violacee, apar uneori în *leucemia cronică limfatică sau mieloidă*. Cînd sînt localizate la față, pe pomeți și aripile nasului realizează *faciesul leonin*.

Manifestările mioarticulare traduse prin *mialgii, artralgii* și *stare de curbatură mimînd mialgia* epidemică sau *poliartrita reumatică* apar în *leucemia acută a adolescentului* sau *adultului tînăr*.

În LED, în forma Felty și Chauffard-Still a P.R. *micropoliadenopatia* și *splenomegalia* conturează un tablou clinic caracteristic.

Informațiile clinice

Sînt mai sărace în cazul *adenomegaliilor interne viscerale*.

Astfel o *adenopatie mediastinală primară* poate fi bănuită precoce dacă bolnavul prezintă semne de *iritație mediastinală*. Pentru *diagnosti-*

Scanned with OKEN Scanner

cul precoce sînt demne de reţinut *jena retrosternală, tusea seacă iritativă, vocea bitonală la un bolnav cu simptome de tip A sau B* şi unde *lipseşte adenomegalia periferică. Semnele compresiei mediastinale* (vasculare, traheo-bronşice, nervoase) stabilesc diagnosticul tardiv în stadiul II, III sau IV de evoluţie a suferinţei. De aceea *grafia mediastinală şi TCM tomografia computerizată mediastinală* sînt necesare pentru un diagnostic precoce şi obligatoriu în cazul unei adenopatii periferice, pentru a stabili stadiul evolutiv al limfomului malign.

În leucemia acută cu celule T şi în *limfomul Hodgkin şi nonhodgkin* cu invazie pleuropulmonară şi pericardică, bolnavii prezintă *febră, tuse cu expectoraţie hemoptoică, exsudat pleural şi pericardic* decelate clinic sau ecografic. *Umbra mediastinală* este *mărită* prin infiltrarea ţesutului şi hipertrofia ganglionilor hilari şi paratraheali sau infiltraţia timusului.

Adenopatia lomboaortică primitivă scapă diagnosticului precoce. Dă *dureri surde lombare*, sîcîitoare însoţite de *fenomene de impregnaţie tumorală ori stare subfebrilă* sau *febrilă prelungită.* La asemenea situaţii, adenomegalia poate fi decelată prin ecografie făcută în regiunea epigastrică ombilicală şi lombară, unde apar *imagini hipo-* sau *anecoice multiple.*

Uneori *adenomegalia paraortică* determină o *formaţie tumorală pulsatilă* palpabilă în regiunea epigastrică şi ombilicală. Alteori se constată prezenţa unei *tumori neregulate în zona subhepatică.* Sînt observaţii trăite la patul a doi bolnavi care acuză, unul dureri lombare şi altul epigastralgii în contextul unei stări de impregnaţie tumorală. Laparatomia cu biopsie a stabilit diagnosticul de limfom non-Hodgkin, situat în jurul aortei abdominale de care era legat prin aderenţe. În al doilea caz ganglionii retroperitoneali hipertrofiaţi bombau subhepatic.

În limfoamele cu *localizare gastrică,* tabloul clinic este al unui *sindrom dispeptic sistematizat sau nesistematizat* şi poate fi confundat cu *ulcerul* şi *cancerul gastric* sau cu *ulcerul duodenal,* iar radiologic şi fibroscopic cu *gastrita Ménétrier. Biopsia* poate preciza diagnosticul. Dacă se localizează în *plăcile Payer,* simptomatologia este a unei *diarei trenante,* de 2—3 luni, însoţită de *stare febrilă* şi *complicată uneori cu melenă.* Dacă se infiltrează şi pancreasul tabloul este tot al unei stări febrile însoţite de *tulburări de tranzit.* Procesul interesează ganglionii din jurul pancreasului dispuşi în grupul cefalic superior, inferior, al corpului şi zonei pancreatico-duodenale. Proba terapeutică la *Fenilbutazonă* sau *Indocid* care determină scăderea febrei, obligă la laparatomie şi biopsie.

Hepato- şi/sau splenomegalia instalată rapid, cu *febră şi fenomene generale toxico-septice* conturează tabloul *limfoamelor maligne cu localizare primitiv hepato-splenică.*

Splenomegalia însoţită de *erupţie facială în fluture, micropoliadenopatie, mialgii şi artralgii,* sînt simptome caracteristice pentru *LED.*

Manifestările renale. Durerile în *loja renală, proteinuria, hematuria* şi uneori *retenţia azotată* realizează tabloul *nefropatiei leucemice, limfomatoase sau mielomatoase* întîlnită în aceste boli.

Manifestările nervoase simulînd o *meningită, meningoencefalită* sau *hemoragie cerebro-meningee,* pot reprezenta simptome de debut sau com-

Scanned with OKEN Scanner

plicații ale unei *leucemii acute*. Bolnavul prezintă cefalee puternică, vărsături de tip central, somnolență, apatie sau, din contră, agitație, neliniște, convulsii și comă. *La examenul obiectiv* pe lîngă semnele de *iritație meningee* (rigiditatea cefei, semnul Kerning și Brudzinski) se descoperă cu oftalmoscopul *staza papilară bilaterală*. Acest tablou clinic reflectă sindromul de *hipertensiune intracraniană* (HIC).

Manifestările osoase. Poliartralgiile, fracturile spontane de oase lungi, tasările și fracturile de vertebre însoțite de *nevralgie intercostală* sau *sciatică* și *paliditatea pronunțată*, apărută la un bătrîn conturează tabloul *mielomului multiplu*. Clinicienii clasici l-au botezat semnificativ *„anemia bătrînilor în baston"*.

Fenomenele dispeptice gastro-duodenale și *hepatosplenomegalia* fac parte din tabloul unei *adenomegalii periferice sau supramezocolice* apar la debut sau pe parcursul evoluției unui *limfom malign*.

Dispepsia gastro-duodenală nesistematizată sau sistematizată se întîlnește în *cancerul gastric cu adenopatie supraclaviculară stîngă* — semnul Virchow-Troissier.

Dispepsia gastro-duodenală banală tradusă prin grețuri, vărsături este descrisă și în *leucemia acută*. În *limfoamele maligne cu debut gastric*, balonarea, greața, vărsăturile, inapetența, preced adesea o hemoragie digestivă superioară cînd în scena clinică apar hematemeză și melenă și semnele unei anemii acute cu hipotensiune. În *localizarea intestinală tulburările de tranzit, diaree cu maldigestie, deficitul ponderal și melena sînt simptome care fac să întîrzie diagnosticul* în lipsa adenomegaliei periferice sau mezenterice.

INFORMAȚII PARACLINICE

Sînt necesare materializării *diagnosticului clinic și sînt hematologice, imunologice, bacteriologice, histologice* și *radiologice*. La ele recurgem în mod diferențiat în funcție de diagnosticul clinic, bazat pe informațiile din anamneză și examenul obiectiv.

A. **Explorarea hematologică,** apelînd la *hemoleucogramă, hematocrit, reticulocite* și *puncție medulară*, trebuie să răspundă la cîteva întrebări logice :

a. Dacă avem de-a face cu un *proces mielo- și limfoproliferativ însoțit de invazie medulară* și semne de insuficiență medulară așa cum întîlnim în *bolile mieloproliferative, limfoamele maligne, aplazia medulară și mielofibroză ;*

b. Dacă constatăm o *anemie hemolitică* care este prezentă și la 15—20% din bolnavii cu LED și LLC (leucemie limfatică cronică). *Hematiile* sînt sub 3,5 milioane, *numărul de reticulocite este crescut, testul antiglobulinic Coombs* pozitiv, iar *frotiul sangvin* arată macrocitoză sau micropoichilocitoză.

c. Dacă bănuim un *hipersplenism* care este dovedit de o hemogramă care arată *citopenie sangvină* (mono-, bi- sau trivalentă) adică anemie, leucopenie și trombopenie. Confirmarea o dă *splenomegalia, testul*

Scanned with OKEN Scanner

Coombs negativ, puncția medulară care arată o *măduvă regenerativă. Hiperplazia splenică* poate fi dovedită prin scintigrafie cu hematii și trombocite marcate cu ^{51}Cr. *Hipersplenismul* se întîlnește în LED și unele forme particulare de P.R.

Limfoproliferarea este confirmată de o *leucogramă* care arată *leucocitoză cu creșterea predominantă a limfocitelor* de peste 30—40%. În mononucleoza infecțioasă limfomonocitele depășesc 30—40%. Frotiul arată *limfocite atipice*, care posedă markerii limfocitelor T_8, puși în evidență cu anticorpi monoclonali (teste speciale).

În LLC leucograma descoperă în mod obișnuit o *leucocitoză* (mii, zeci de mii de leucocite) cu o limfocitoză de peste 40%. Citologic sînt limfocite B sau T unde testele de rozetare decid tipul de limfocite. Biopsia arată că măduva hematogenă este împînzită de limfocite, în procente de peste 40%.

În LLA, leucograma arată o *limfocitoză marcată*. Citologic sînt limfocite B care posedă markeri specifici de suprafață. Sînt puse în evidență și prin fenotipizare cu anticorpi monoclonali (aparatul BECTON-DIKSON).

Mieloproliferarea este caracteristică atît *bolilor cu proliferare mieloidă, acută* sau *cronică*, cît și așa-numitelor *sindroame mielodisplazice* (anemii refractare cu exces de blaști cum este : anemia sideroblastică, anemia aplastică și hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

În LAM (leucemia acută mieloidă) există *leucocitoză moderată* sau *marcată* și cu prezența în sîngele periferic de *mieloblaști, promielocite, mielomonocite, eritroblaști, megaloblaști și megacariocite*. Tabloul citologic central și periferic variază cu tipul celular de LAM (M_1, M_2, M_3, M_4, M_5, M_6, M_7). Hiatusul leucemic este un alt indicator caracteristic în LAM.

În LMC (leucemia mieloidă cronică) se constată *leucocitoză marcată* și prezența în periferie a *celulelor mature din măduvă : mielocite, metamielocite* și *segmentate : neutrofile, eozinofile* și *bazofile*.

În bolile mielodisplazice hemoleucograma arată *pancitopenie* iar *biopsia medulară* prezența unor diferite celule : *sideroblaști* de gr. II și gr. III, *megaloblaști, megacariocite* și *mielomonocite*.

B. **Explorarea imunologică** se practică în *adenoviroze*. Se practică reacții de *hemaglutinare, reacția de fixare a complementului* și *teste speciale de identificare a virusului :*

a. *În mononucleoza infecțioasă reacția Paul-Bunnel-Hăngănuțiu* (test de aglutinare care cercetează anticorpi heterofili) este pozitivă. De asemenea testele care decelează anticorpi față de *virusul Ebstein-Barr*, față de *virusul citomegalic* și față de *antigenul Hbs sînt pozitive*.

b. *În adenita tbc*, IDR la PPD este pozitivă.

c. *În bolile de colagen* însoțite de micropoliadenopatie, se fac dozări de *IgM, IgG, crioglobuline, se caută FAN* (anticorpi ADN, ARN, ASSA, SM, PR) și *testul Waaler Rose și latex*.

d. *În sarcoidoză* se observă prezența anticorpilor antivirus herpetic, anti Erbstein-Barr, anticorpilor antinucleari și a factorului reumatoid.

C. **Biopsia ganglionară** este obligatorie în adenopatiile mari simetrice sau asimetrice. Se preferă *ganglionii laterocervicali* sau *axilari*. Este indicată în *limfoamele maligne, tbc* și *sarcoidoză*.

Scanned with OKEN Scanner

a. *În limfoamele maligne biopsia ganglionară* stabilește *tipul histologic* și *gradul de agresivitate malignă* a bolii. Astfel în limfomul Hodgkin se descriu următoarele aspecte clinice, histologice și evolutive, redate schematic în continuare (după Lukes și Butler).

Tipuri histologice	Incidența sex	Tablou clinic	Gravitate
Limfocitar cu predominența limfocitelor mici și rare celule Reed	10% bărbați tineri	Adenopatie cervicală în stadiul O și I	Ușoară
Scleroză nodulară sau difuză cu rare celule Reed	55% femei tinere	Adenopatie cervicală sau mediastinală, stadiul I	Moderată
Limfom mixt cu limfocite mici, histiocite și rare celule Reed	30% bărbați	Localizat periferic sau generalizat periferic și visceral	Moderată sau crescută
Depleție limfocitară cu multe celule Reed și scleroză moderată	5% bărbați în vîrstă	Generalizat	Crescută

b. În *limfoamele non-Hodgkiniene* biopsia arată următoarele aspecte histologice și clinice (vezi schema — după Lukes și Butler).

c. *În tbc ganglionară* leziunea histologică este reprezentată de granulomul specific cu un centru necrotic cu celule epiteloide mari, înconjurat de neutrofile, macrofage, eozinofile. În faza supurativă țesutul ganglionar este înlocuit cu cazeum.

Aspecte histologice și clinice în limfoamele non-Hodgkiniene

Tipul histologic	Frecvența și sexul	Tabloul clinic	Gradul de malignitate
Limfocite mici diferențiate; nodular sau difuz	55% bărbați în vîrstă peste 50 de ani	Adenopatie cervicală	Redus, evoluție lentă
Limfocite mari slab diferențiate; nodular sau difuz		Adenopatie cervicală sau mediastinală	Moderat
Celularitate mixtă limfocite mici, mari histocite; nodular sau difuz	30% bărbați în vîrstă peste 60 ani	Adenopatie periferică mediastinală	Moderat
Celule mari limfoblastice sau histiocite; difuz	15% bărbați peste 50 de ani	Adenopatie periferică generalizată hepato-splenică mediastinală	Înalt, evoluție rapidă

Scanned with OKEN Scanner

d. *În sarcoidoză* biopsia, din leziunile cutanate sau din ganglionii limfatici, periferici, pune în evidență *leziunea granulomatoasă* alcătuită din *centrul necrotic* cu *celule mari Langerhans* (epiteloide, histoide) în jurul cărora apare *infiltrat bogat cu limfocite, plasmocite și macrofage*. Fenotipul limfocitar arată o creștere procentuală a LT_4.

e. *În limfoadenopatia angioimunoblastică,* biopsia ganglionară și medulară arată invazia ganglionului cu limfocite mici și mari, diferențiate și nediferențiate (limfocite B, plasmocite, imunoblaști și depozit amorf PAS pozitiv). În interstițiul pulmonar și alveolele pulmonare există un bogat infiltrat cu limfocite cu depozit eozinofilic și apariția unei *fibroze interstițiale difuze*. Degenerează în *limfoame maligne cu celule T* și evoluează rapid îmbrăcînd aspectul clinic descris la capitolul respectiv (limfom Hodgkin și non-Hodgkin).

LEUCEMII

GENERALITAȚI ȘI FIZIOPATOLOGIE

Definiție

Leucemiile sînt un *grup heterogen de hemopatii maligne* caracterizate *prin proliferarea anarhică și monoclonală* a unor celule din *seria mieloidă și limfoidă. Proliferarea primară are loc în măduvă,* de unde celulele neoplazice *migrează în sîngele periferic* și *infiltrează alte organe și țesuturi.*

Clasificare

După tipul celular se clasifică în leucemii *mieloide și limfoide,* iar după evoluție în *leucemii acute* (LA), *leucemii cronice* (LC) și anume : *leucemia acută limfatică* (LAL), *leucemia mieloidă acută* (LAM), *leucemia limfatică cronică* (LLC), *leucemia mieloidă cronică* (LMC) și *leucemia cu celule păroase* (LCP).

Etiopatogenie

Deși cauza leucemiilor umane nu este pe deplin cunoscută, la ora actuală avem o serie de *ipoteze apropiate de adevăr.* Se cunosc *factorii de risc* și *unele mecanisme ale oncogenezei.* **Agenții cancerigeni** sînt *fizici, chimici* și *biologici* la care se adaugă *factorii genetici. Agenții fizici* sînt razele X, radiațiile ionizante care produc leucemii în corelație directă cu doza aplicată și timpul de expunere. Este leucemia personalului care lucrează cu raze X și cea indusă la supraviețuitorii exploziei atomice din Japonia și accidentului de la Cernobîl. Se adaugă la patogenie și factorii genetici.

Agenții chimici implicați în geneza leucozelor sînt benzenul, hidrocarburile aromate și citostaticele alkylante.

Agenții biologici răspunzători de boli limfoproliferative sînt virusurile. Este cazul *retrovirusului HTLV I,* agentul LAL cu limfocite T, endemică în sud-vestul Japoniei, Africa Centrală și insulele Caraibe. *Virusul Epstein-Barr* este asociat limfomului Burkitt. *Virusul HTLV II* este agentul LL cu celule T păroase iar *HTLV III* este implicat în LNH. Și *virusul SIDA* este implicat în geneza hemopatiilor maligne deoarece o parte din bolnavii cu SIDA fac *limfoame maligne.* Virusurile murine și aviare sînt implicate în leucemia șoarecilor și păsărilor.

Factorii genetici sînt reliefați de prevalența excesivă a leucemiilor într-o serie de *boli congenitale* cum sînt : sindroamele Down, Bloom, Fanconi, Aldrich-Wiskott și Klinefeltter.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul oncogenezei leucemice *nu este bine cunoscut.* Studii de *citogenetică moleculară* efectuate pe culturi de celule infectate cu virusuri oncogene au dus la înțelegerea unor mecanisme ale oncogenezei. S-a stabilit că virusurile limfotrope umane HTLV tip I și III sînt agenții LA cu celule T și limfoamelor maligne cu celule T. *Genomul retroviral* este o moleculă de ARN care conține peste 8 000 de nucleotide. O dată pătruns în celulă, genomul de ARN retroviral, este copiat cu ajutorul unei *revers-transcriptaze* și *integrat în ADN cromozomial* al celulei gazdă, formînd un *provirus. Acest provirus* conține o *genă oncogenă* care prin *recombinare cu protooncogenele* celulare formează *(gene oncogene active* ADN-ul acestor gene oncogene este apoi transcris în ARN mesager cu rol în sinteza de proteine și a unui *factor de creștere celulară* care asigură procesul de proliferare și multiplicare anarhică specific neoplaziilor.

Protooncogenele implicate în LLC, LAL și în LL (limfomul limfocitar) sînt abl, bcl 1, bcl 2, bcr, myc și lym. Activarea acestor protooncogene este realizată prin *fenomenul de translocație, amplificare* și *mutație de gene.*

Prin diviziune celulele canceroase transmit *fenotipul neoplazic* celulelor fiice. În LA și LC fenotipul neoplazic a putut fi reprodus *in vitro,* pe culturi de celule normale și leucemice, prin transferul de ADN din celulele maligne în celulele normale.

Se crede că în LA *genele oncogene stimulează proliferarea celulelor tinere* iar în *LC proliferarea și multiplicarea celulelor mature diferențiate.* În LA crește masa celulelor tinere (care se divid), în LC crește masa celulelor ajunse la maturație.

În leucemiile umane s-au pus în evidență o serie de *translocații cromozomiale* traduse prin *inversarea unor gene* localizate pe *brațele lungi sau scurte* a doi cromozomi. Nu se știe cu precizie dacă anomaliile cromozomiale sînt moștenite sau induse de către stimulii neoplazici.

Genele oncogene și translocațiile cromozomiale în leucemii și limfoame maligne

Gena oncogenă	Anomalii cromozomiale	Tip de leucemie
abl, bcr	t (9 q—22 q)	LAM și LAL
abl, bcr	t (1 q—19 q)	LAL comună
bcl, 1, bcl 2	t (11 q—14 q) t (14 q—18 q)	LAL cu celule T LL
myc	t (8 q—14 q)	LAL cu celule și LL
?	t (4 q—11 q)	LAL
?	t (8 q—21 q)	LAM M 1
?	t (15 q—17 q)	LAM M 3
?	t (9 q—11 q)	LAM M 4 M 5

Scanned with OKEN Scanner

Argumente citoenzimatice. La bolnavii cu LAM care sînt heterozigoți pentru izoenzima A sau B a G 6 PD-azei (glucozo — 6 — fosfat dehidrogenază) s-a constatat că izoenzima A sau B prezentă în celulele leucemice, se găsește și în granulocite, monocite, eritrocite și megacariocite (celulele seriei mieloide). *Izoenzima A sau B a G 6 PD nu se găsește în celulele seriei limfocitare.* Acesta este un argument solid, care sugerează că celulele leucemice provin dintr-o clonă malignă, rezultată din transformarea malignă a unei singure celule pluripotente, numită celulă susă, celulă stem sau progenitoare. Această celulă a primit un stimul oncogen la nivelul genelor protooncogene.

La unii bolnavi s-au constatat două populații de celule neoplazice care posedă atît markerii celulelor mieloide cît și limfoide. Aceste leucemii bifenotipice sînt probabil expresia unor gene aberante care acționează asupra progenilor din seria mieloidă și limfoidă.

Sindroame mielodisplazice. Anemiile refractare cronice cum sînt *anemia sideroblastică, anemia aplastică și hemoglobinuria paroxistică nocturnă* sînt considerate stări preleucemice, deoarece degenerează adesea în LAM. În anemia refractară există deleții a cromozomilor 5 q-, -5 și -7.

LEUCEMII ACUTE (LA)

Definiție

Sînt *neoplasme hematopoietice* caracterizate prin *proliferarea monoclonală a celulelor imature* (tinere) *din seria mieloidă sau limfoidă.* Celulele leucemice rezultă din *transformarea malignă a unei singure celule pluripotente* (celulă susă, progenitoare, stem) care prin diviziune anarhică, incapacitate de diferențiere, maturație și de a muri, *dă naștere la o clonă leucemică.* Această clonă leucemică se dezvoltă în măduva hematogenă de unde *celulele leucemice* sînt *lansate în sîngele periferic* și *infiltrează ganglionii limfatici, splina, ficatul, rinichii, timusul, pielea, sistemul nervos* și *tubul digestiv.*

De reținut că în momentul stabilirii diagnosticului masa leucemică este de 10^{12} celule maligne. În LAL clona leucemică primară este formată din limfoblaști sau prolimfocite iar în LAM din mieloblaști, promielocite, mielomonocite sau eritroblaști atipici.

Fiziopatologie

Mecanismul transformării neoplazice a unei singure celule progenitoare din sînul unei CFUC (clone formatoare de unități celulare) a fost discutat la începutul acestui capitol. În cele ce urmează vom *discuta consecințele proliferării* și *infiltrării cu celule maligne,* asupra măduvei hematogene, a capacității de apărare și a unor organe limfatice și extralimfatice.

Scanned with OKEN Scanner

1. **Insuficiența medulară** recunoaște *două mecanisme: invazia și depresia umorală* a măduvei hematogene. *Invazia medulară* duce prin mieloftizie și prin înmulțirea clonelor maligne la o producție scăzută de elemente normale. Citopenia (anemia și/sau leucopenia și/sau trombopenia) este consecința proliferării și infiltrării măduvei cu celule leucemice. Biopsia arată o măduvă bogată în celule maligne. Țesutul hematopoietic rămas normal conține CFUC integre care *sînt capabile să restaureze hematopoieza după aplicarea unui tratament antileucemic eficace.* Existența acestor clone normale explică prezența hiatusului leucemic în LAM. *Mecanismul umoral*, explică insuficiența medulară, prin *secreția de către celule maligne a unor substanțe care deprimă activitatea clonelor CFUC normale.* În această situație biopsia arată o *măduvă hipoplazică săracă în celule și înlocuită cu țesut gras*, iar în *hemograma periferică*, apare *pancitopenie.*

Trombopenia secundară invaziei și anomaliilor displazice ale megacariocitelor *explică prezența sîngerărilor în tabloul clinic.* De la debut sau pe parcursul evoluției apar *echimoze, epistaxis, hematemeză,* și *hemoptizie.* În LAM de tip M 3, promielocitele conțin *enzime fibrinolitice* și *material tromboplastinic* care determină CID prin fibrinoliză primară.

2. **Capacitatea de apărare nespecifică și specifică** este perturbată. *Neutropenia în LA.* CFUS normale produc un număr scăzut de granulocite care prezintă și deficite funcționale traduse prin scăderea capacității de fagocitoză. Așa se explică de ce acești bolnavi nu se mai pot apăra față de germenii Gram negativi și pozitivi și fac pneumonii și bronhopneumonii grave.

Deficitul fagocitar justifică prezența *anginei ulceronecrotice și apariția infecțiilor cu specii patogene de Candida.*

În LAL cu limfocite B sau T apar *imunodeficiențe în apărarea umorală și celulară* care explică *apariția infecțiilor severe* la acești bolnavi, prin scăderea producției de anticorpi specifici.

3. **Infiltrarea organelor limfatice și extralimfatice** nu este lipsită de consecințe. *Persistența unor blaști în testicule, rinichi* și *sistem nervos*, așa numitele *„sanctuare leucemice"* explică *recidivele* și *insuficiența tratamentului la ora actuală* care justifică și recăderile care apar după 2—3 remisiuni clinice și hematologice.

În LAL cu limfocite T crește *umbra mediastinală* prin *infiltrarea timusului* și *ganglionilor limfatici din mediastin.* În LAM de tip M 4 și M 5 apar *leucemidele și gingivita hipertrofică*, ca semne caracteristice de boală.

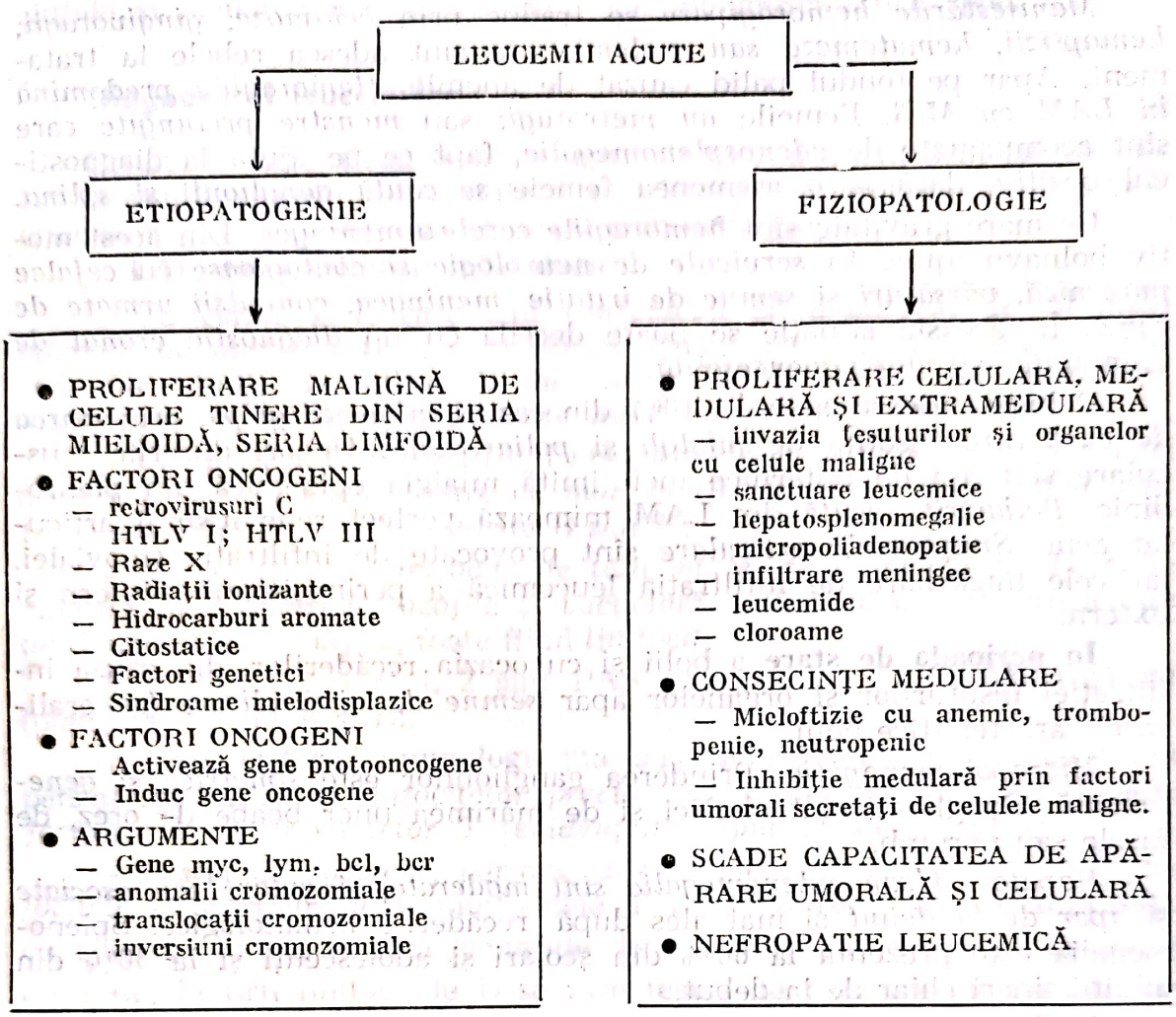
Nefropatia leucemică tradusă prin *hematurie, proteinurie și retenție de produși azotați* este provocată atît prin *infiltrarea interstițiului și glomerulilor cu blaști, depunerea de cristale de acid uric*, cît și *acțiunea citolitică a lyzozimului produs*, în *exces, de celulele maligne.*

Micropoliadenopatia și hepatosplenomegalia sînt un rezultat al procesului invadator și proliferativ malign, care are loc în aceste organe care în copilărie au avut funcție hematogenă (ficatul și splina).

Infiltrația meningelui cu blaști și *fenomenul de leucostază* explică hemoragia cerebro-meningee și simptomele de meningoencefalită întîl-

Scanned with OKEN Scanner

Leucemii acute : noţiuni de etiopatogenie şi fiziopatologie



nite în leucemiile acute. Aceste aspecte fiziopatologice ne permit să înţelegem *clinica bolii, complicaţiile, prognosticul* şi răspunsul *la tratament.*

Tablou clinic

După datele statistice ale lui Dameshek boala **debutează** *acut sau lent, insidios* cînd simptomele se accentuează în timp de 3—4 săptămîni. La debut scena clinică este dominată de *manifestări infecţioase sau hemoragipare* la 70% şi numai 10% din bolnavi au ca modalitate de debut *poliartrita acută* sau *semne de meningoencefalită.*

Anemia. La prima vedere bolnavii sînt *palizi, buhăiţi, şi acuză astenie şi adinamie.* Prezintă la eforturi moderate dispnee, palpitaţii şi ameţeli. De fapt anemia este un simptom comun în cadrul debutului infecţios, hemoragipar, mioarticular sau meningocerebral.

Starea infecţioasă. Bolnavii au febră, transpiraţii profuze şi alterarea stării generale, din care motiv zac la pat toată ziua. Din cauza *deficitului imun,* specific şi nespecific, bolnavul prezintă *anginâ* şi *gingivită*

ulcero-necrotică. Din acest motiv LA se pretează la *diagnostic diferențial* cu *angina acută* sau cu o *infecție bacteriană* ori *fungică*.

Manifestările hemoragipare se traduc prin *echimoze, gingivoragii, hemoptizii, hematemeză sau melenă* care sînt adesea rebele la tratament. Apar pe fondul palid cauzat de anemie. *Hemoragiile predomină în LAM cu M 3*. Femeile *au metroragii* sau *menstre prelungite* care sînt acompaniate de *adenosplenomegalie*, fapt ce ne ajută la diagnosticul pozitiv, dacă la o asemenea femeie *se caută ganglionii și splina*.

De mare gravitate sînt *hemoragiile cerebro-meningee*. Din acest motiv bolnavii ajung în *serviciile de neurologie și contagioase* cu *cefalee puternică, vărsături* și *semne de iritație meningee, convulsii urmate de comă*. În această situație se poate deceda cu un *diagnostic eronat de meningită* sau *meningoencefalită*.

Debutul mioarticular. În 10% din cazuri *mimează gripa*, prin *starea de curbatură* însoțită de *mialgii* și *poliartralgii*. Uneori durerile musculare sînt așa de puternice încît imită mialgia epidemică din pleurodinie. *Poliartrita acută* din LAM mimează perfect reumatismul articular acut. *Simptomele articulare* sînt provocate de infiltrația sinovialei, iar cele musculare de infiltrația leucemică a perimisiumului intern și extern.

În perioada de stare a bolii și cu ocazia recăderilor, din cauza infiltrației țesuturilor și organelor apar *semne de visceralizare* (generalizare) caracteristice bolii.

Micropoliadenopatia. Prinderea ganglionilor este *simetrică* și *generalizată*. Ganglionii sînt elastici și de mărimea unor boabe de orez, de fasole sau porumb.

Hepato- și/sau splenomegalia sînt moderate, singulare sau asociate și *apar de la debut* și mai ales după recăderile hematologice. Splenomegalia este prezentă la 80% din școlari și adolescenți și la 30% din adulții tineri chiar de la debut.

Infiltrația tubului digestiv generează *tulburări dispeptice* însoțite uneori de semne alarmante provocate de hematemeză și melenă.

Nefropatia leucemică este provocată de infiltrația cu blaști a parenchimului renal și mai ales de blocarea tubilor prin necroze tubulare și precipitări de urați. Se manifestă prin *oligoanurie și retenție de azot*. *Hiponatremia, hipokaliemia* sînt consecințele leziunilor tubulare induse de producerea mărită de lyzozim mai ales în LAM de tip M 4, M 5.

Manifestări nervoase. Pe lîngă *hemoragia cerebro-meningee*, bolnavii mai pot prezenta *edem papilar, paralizii de nervi cranieni, tulburări mentale* (de memorie, orientare) care pot merge pînă la *apoplexie* (suspendarea brutală a funcțiilor de relație).

Tulburările metabolice. Pe plan biochimic *creșterea acidului lactic, LDH, acidului uric, fosforului, a calciului* și *lyzozimului* se întîlnește în *leucemiile cu un număr mare de blaști*, în general cu leucocitoză foarte mare.

Cloromul. Din cauza infiltrării pielii și țesuturilor moi și tari (osoase) ale feței, apar *tumori nodulare de culoare verzui numite cloroame*. Dacă tumorile infiltrative apar în oasele orbitei, nasului, în grăsimea

Scanned with OKEN Scanner

retrooculară sau în bula lui Bichat apare protruzia oculară și bombarea obrazului. Inspecția tegumentelor feței descoperă echimozele, sufuziunile și hematoamele subcutanate sau ale musculaturii feței.

Diagnosticul leucemiilor

Grupul F.A.B. (franco-americano-britanic) a identificat și clasificat leucemiile acute după criterii (markerii) morfologice, imunologice, citoenzimatice și cromozomiale, după cum urmează :

I. **LAL după criteriul morfologic**

— *Cu celule L 1*, care sînt *limfoblaști cu diametrul de 10 milimicroni, au nucleu rotund* care ocupă toată celula, prezintă un *mic nucleol iar citoplasma redusă la un inel periferic,* nu conține granulații. Majoritatea celulelor sînt *limfocite nule,* iar restul *limfocite T ;*

— *Ce celule L 2,* acestea fiind *prolimfocite de talie mijlocie mai mari decît L 1 ;* au un *nucleu mare cu mai mulți nucleoli ; majoritatea sînt limfocite nule iar restul limfocite B sau T ;*

— *Cu celule L 3, limfocite de talie mare, cu diametru de 15 milimicroni cu citoplasmă bazofilă și vacuolată, celule cu o mare capacitate de diviziune și înmulțire,* toate fiind *limfocite B.*

De notat că L 1 și L 2 sînt PAS pozitive, iar L 3 PAS negative (planșa V, fig. 11 A și B).

II. **După criteriul imunologic** markerii de suprafață și citoplasmatici permit diferențierea *limfocitelor precursoare B, limfocitelor pre B, limfocitelor B și limfocitelor T (evidențiază tipul celular de LA).*

— *Testul de rozetare,* permite *diferențierea limfocitelor T de limfocitele B și mieloblaști.* Limfocitele T prezintă receptori de suprafață cu ajutorul cărora fixează hematiile de oaie formînd rozete E, de mare afinitate. Pentru limfocitele B se face testul de rozetare cu hematii de șoarece. Mieloblaștii nu formează rozete.

— *Cu anticorpi monoclonali* se pun în evidență markerii de suprafață. Este vorba de antigenul I a (antigenul de histocompatibilitate C II), antigenul B 4 (antilimfocite precursoare B), antigenul CALLA (antigenul comun al leucemiei limfatice acute), prezenți pe membrana limfocitelor pre B. Tot cu anticorpi monoclonali se cercetează sIg (imunoglobulinele de suprafață pentru limfocitele B). Pentru LT s-au descris anticorpii anti LT 4 și anti LT 8 și antitimocite. Cu ajutorul aparatelor Coulter (sau de alte tipuri) se stabilește fenotipul limfocitar.

Cu ajutorul unui aparat, de înaltă tehnicitate tip BECTON DICKSON (aflat în dotarea facultății noastre), se pot identifica subpopulațiile limfocitare atît în procesele imunoalergice, imunoagresive cît și în neoplaziile sistemului imunocompetent. În tabelul următor, care descrie fenotipul limfocitar redăm : denumirea, markerii și valorile normale în procente, la omul adult, ale subpopulațiilor limfocitare (vezi Fenotipul limfocitar, pag. 270).

III. **Ca markeri citoplasmatici** amintim CIg (imunoglobulinele citoplasmatice) prezente în limfocitele pre B. Un alt marker citoenzimatic

Scanned with OKEN Scanner

Fenotipul limfocitar — valori normale

Subpopulații	Markerii	Media %	Intervale în procente
LT totale	CD_3	73	60—85
LB totale	CD_{19}	14	7—23
Th (helper) (T_4)	CD_4	44	29—59
T_s (T_8)	CD_8	33	19—48
T activate	HLA—DR	13,7	13—15
T activate CD_3	HLA—DR/CD_3	10	8—15
N.K.	CD_{16}/56	14	6—29
Raportul CD_4/CD_8	CD_4/CD_8	1,2	1—1,5

este *D.T.T.* (deoxinucleotidtransferaza terminală) al cărei rol nu se cunoaște, dar se întîlnește și la 10% din limfocitele imature normale din măduvă.

IV. **Ca markeri cromozomiali** amintim translocațiile t (1 ; 10) și t (8, 14), t (11—14).

LAM prezintă o serie de markeri morfologici, imunologici, cromozomiali și citoenzimatici care le deosebesc de LAL.

Markeri de suprafață și citoplasmatici

Tip celular Markeri	L Precursoare B 15%	L pre B 60%	L B 5%	L T 15%	L. nule 5%
Antigen I a	+	+	+	—	—
Antigen B 4	+	+	+	—	—
CALLA	—	+++	+	±	—
SIg	—	±	+	—	—
CIg	—	+	+	—	—
Antigen timocitic	—	—	—	++	—

LAM după criteriul morfologic. După grupul FAB (franco-americano-britanic) s-au stabilit 7 subtipuri de LAM 1, 2, 3, 4, 5, 6 și 7 (planșa VI, fig. 12 A, B).

Citoenzimatic. De notat că *reacția PAS pentru glicogen* este *slab pozitivă* la majoritatea subtipurilor de LAM și *negativă în LAM 1*. Reacția pentru *peroxidaze este pozitivă în LAM tip 1, tip 2, tip 3* și *tip 4, intens pozitivă fiind în LAM 2* și *LAM 3*. Reacția pentru *esteraze specifice* este *pozitivă în LAM 1, 2 și 3* iar *reacția pentru esteraze nespecifice* în *LAM 4 și LAM 5*.

Scanned with OKEN Scanner

LAM — criterii morfologice, citochimice și anomalii cromozomiale

Subtip celular	Procente din LAM	Morfologie	Citochimic				Anomalii cromozomiale și t (translocații)
			Pas	peroxidaze	Esteraze	Lyzozim	
M 1 mieloblaști nediferențiat	20%	Granulații azurofile	−	+	+	−	8
M 2 mieloblaști diferențiați	30%	Corpi Auer Corpi Phi	±	+++	Specifice +	−	8 t (15, 17)
M 3 promielocite	5%	Corpi Auer numeroși	±	+++	Specifice +	−	t (15, 17)
M 4 mielomonocite	25%	Monocitoide	±	++	Nespecifice +++	++	inv. 16, +8 −
M 5 Monocite	10%	Monocite diferențiate și nediferențiate	+	+	Nespecifice +++	++	+8 t (9; 11)
M 6 Eritroleucoza	5%	Eritroblaști	+	−	−	−	?
M 7 megakariocite	5%	Blaști nediferențiați care reacționează cu anticorpi antiplachetari	+	−	−	−	?

Ca **markeri de suprafață,** tot cu ajutorul *anticorpilor monoclonali,* se pun în evidență *anticorpii antigranulocite, antimonocite, antieritrocite* și *antimegacariocite.*

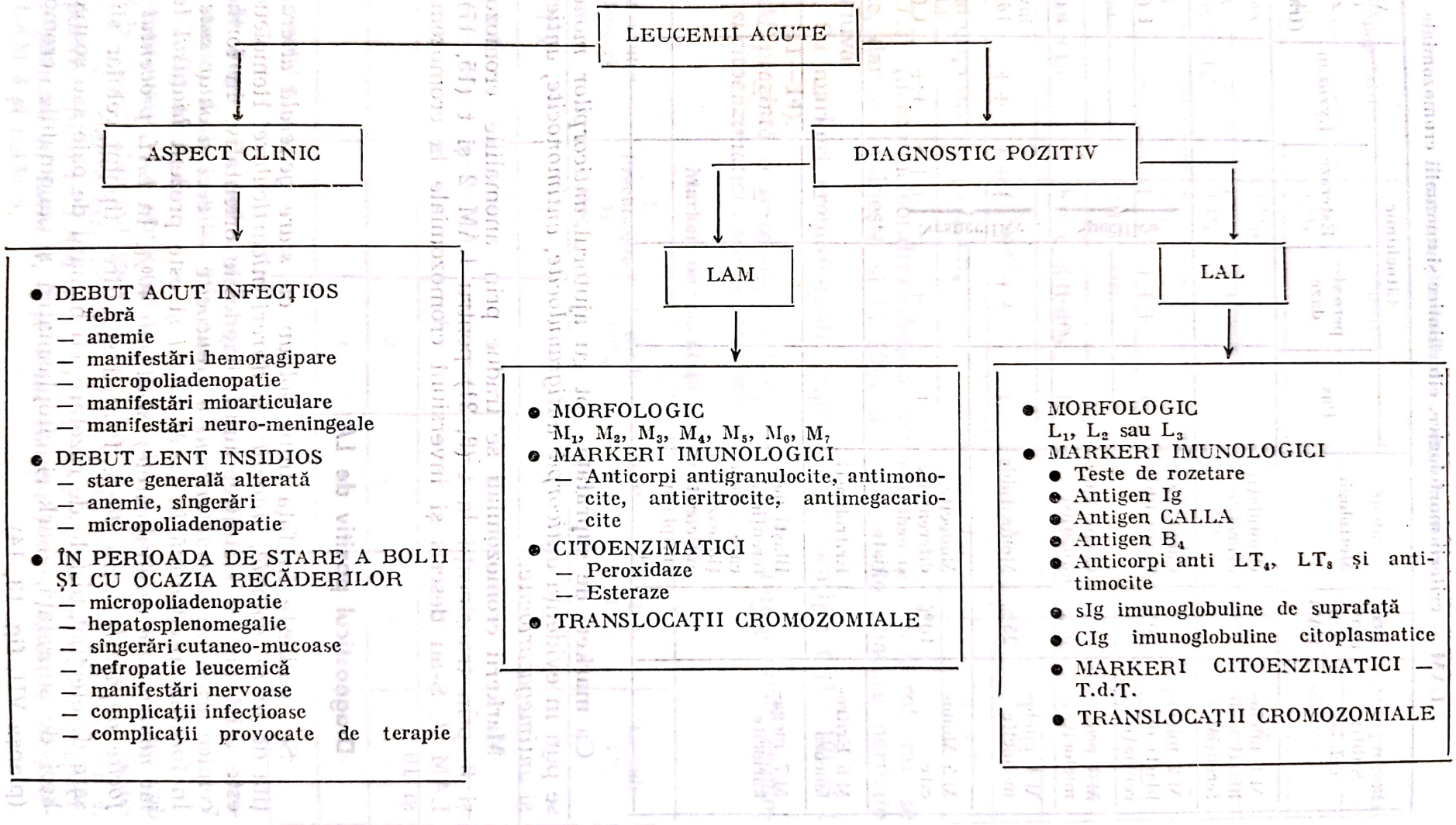
Markerii cromozomiali se traduc prin anomaliile cromozomilor 7 și 8, prin translocații la t (8, 21) pentru LAM 2 și t (15, 17) pentru LAM 3. S-au descris și inversiuni cromozomiale la cromozomii 8, 11 și 16.

Diagnosticul pozitiv de LA

Se stabilește în fața unui *bolnav cu stare generală alterată* însoțită de *febră, anemie, sîngerări și dureri mioarticulare.* Hemoleucograma este utilă pentru stabilirea unui diagnostic orientativ. În formele leucemice arată un *număr crescut de leucocite — zeci și chiar sute de mii.* În formulă predomină în *LAM blaști* și este prezent *hiatusul leucemic,* iar *neutrofilele* (granulocitele) *scad sub 40%.* În *LAL procentul de limfocite depășește cifra 40%.* Pentru stabilirea tipului celular sînt necesare de efectuat testele de rozetare, cu hematii de oaie sau șoarece, markeri de suprafață, markeri citoplasmatici și anomaliile cromozomiale (planșa VII, fig. 13, 14).

Scanned with OKEN Scanner

Leucemii acute : aspect clinic, diagnostic pozitiv



Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic diferențial

Se face cu o *stare infecțioasă de tip mononucleoză, pleurodinie, reumatism articular acut, angină acută, pneumonie, bronhopneumonie.* Hemograma și FAL (fosfataza alcalină leucocitară) elimină LA.

Nu trebuie uitate *sindroamele hemoragipare* (planșa VIII, fig. 15), determinate de o purpură vasculară, trombopenică și bolile în care apare CID-ul. *Hemoptizia, hematemeza* și *melena* sînt alte simptome alarmante care ridică problema multor boli pulmonare și digestive cunoscute (cancer, ulcer sau ciroză hepatică).

La copii și adolescenți cu simptome meningo-cerebrale trebuie să ne gîndim și la o LA, nu neapărat, numai la o meningită sau meningoencefalită. La *omul adult* intră în discuție și bolile acompaniate de *spleno* sau *hepatosplenomegalie.* În toate aceste situații pe baza unui raționament deductiv excludem aceste boli (ciroze hepatice, cancer hepatic, limfoame maligne) și rămînem la diagnosticul de LA, unde examenele complementare stabilesc tipul histologic.

Evoluție, complicații, prognostic

Evoluția trebuie apreciată prin prisma *tratamentului actual* care permite o *supraviețuire în LAL pînă la 5 ani* și în *LAM de cel puțin 1—2 ani.* Practic se obțin *2—3 remisiuni urmate apoi de recăderi. Prognosticul* rămîne *rezervat.* LA se complică cu *insuficiență medulară, hemoragii* și *infecții grave pulmonare și renale* care sînt cauze de moarte.

Complicațiile chimioterapiei actuale sînt *mielodepresia și imunodepresia. Mielodepresia* determină neutropenie și trombopenie ale căror consecințe sînt infecțiile și hemoragiile. *Imunodepresia* duce la limfopenie cu afectarea capacității funcționale a limfocitelor T și B normale pentru 1 an de zile. Imunodeficiența umorală și celulară ne explică apariția pneumoniei cu *Pneumocistis carinii* la bolnavii aflați în faza de remisiune. Poate fi prevenită cu antibiotice administrate în perfuzie.

Transplantul allogenic și autolog de măduvă expune bolnavul la reacția grefă contra gazdă.

Prognosticul. *Vîrsta, sexul, numărul de leucocite* și *tipul celular* condiționează prognosticul. Copiii, adolescenții și femeile cu număr moderat crescut de leucocite au un prognostic mai bun decît bărbații și vîrstnicii. *LAL comună* are un prognostic favorabil față de *LAL cu celule B, T și nule. LAM* are prognostic rezervat.

Tratament

Tratamentul actual al LA **urmărește** *să distrugă celulele leucemice, să prelungească durata de viață, obținînd remisiuni cît mai lungi, să prevină și să combată atît complicațiile infecțioase hemoragice* cît și pe cele *provocate de citostaticele folosite.*

Ca **mijloace de tratament** dispunem de *agenți chimiodepresori* care pot distruge pînă la 99,9% din celulele maligne. Un număr mic de celule maligne rămîn în „sanctuarele leucemice" și ne explică recăderile și posibilitățile limitate de vindecare.

Pentru *tratarea LAL* dispunem de Vincristină (V), Prednison (P), Asparaginază (A), Mercaptopurină (Mp) și Metrotrexat (Mt). *Pentru tra-*

tarea LAM avem la dispoziție Daunorubicină (D), Cytarabină (Ac), Thioguanină (T) și la nevoie 5-Azacitidină și Amsacrină.

Transplantul syngenic, allogen sau *autolog* de *măduvă* care aduce beneficii LA justifică tratarea în centre specializate și se aplică în LAM după prima remisiune completă.

Mai amintim ca *mijloace simptomatice* transfuziile izogrup, izo-Rh, de masă eritrocitară, leucocitară, trombocitară, necesare combaterii infecțiilor și hemoragiilor. Pentru profilaxia CID-ului este necesară heparina în LAM tip M 3.

Conduita terapeutică. De reținut că tratarea leucemiilor este iterativă, în 3 etape : de *inducție* pentru obținerea remisiunilor, de *consolidare* și *menținere a remisiunilor* și de *reinducție în cazul recăderilor.* Criteriile pentru obținerea unei remisiuni zise complete sînt :

1. Mai puțin de 5% blaști în măduvă și absența lor în sîngele periferic ;
2. Absența semnelor obiective de invazie extramedulară ;
3. Normalizarea hemogramei cu revenirea la normal a leucocitelor, hematiilor și trombocitelor ;
4. Durată cît mai lungă, de peste 8 luni a remisiunilor.

Se are în vedere profilaxia *meningitei leucemice* (invazie cu blaști a SNC) prin radioterapie și chimioterapie intratecală.

În LAL *se începe tratamentul* cu *formula P-V, sau P-V-A* (Prednison, Vincristin, Asparaginază) utilizate în faza de inducție, pentru consolidarea remisiunilor cît și pentru reinducție. Combinația P-V, sau P-D, asociat cu A sau Doxorubicină (P-V-A sau P-V-D), unde D înseamnă doxorubicină, *produce prima și a doua remisiune în 4—6 săptămîni.*

Dozele se calculează în *mg/kg corp sau mg/m² de suprafață corporală.* Asocierea de A și D se face în LAL cu ivazie extramedulară importantă, în LAL cu celule T, B și nule. Schemele terapeutice obișnuite sînt : Prednison 40 mg/zi, 2 săptămîni, tamponat cu alcaline, iar Vincristină în ziua a 2-a și a 7-a. Dacă se asociază Asparaginază se administrează 3 doze pe săptămînă, în total 9 doze.

Profilaxia invaziei nervoase se face prin *radioterapie și chimioterapie intratecală.* Pentru *iradierea nervoasă* se aplică 24 Gray în combinație cu Metotrexat sau Citarabinoză intratecal.

În tratamentul de consolidare pentru menținerea îndelungată a remisiunii se merge cu terapie combinată de Mp și Mt în mod alternativ. Reinducția se face cu P-V-A sau P-V-D.

În LAL după a doua sau a treia remisiune se recurge la T.M. (transplant de măduvă) care, provenit *de la gemeni identici, este ideal.* În T.M. allogen sau autolog crioconservat bolnavul trebuie pregătit. În prealabil se face chimioterapie sau combinație cu iradiere totală pentru a obține mielodepresiune. Apoi se practică transplantul. O treime din pacienții transplantați allogen, fac boala de respingere grefă contra gazdă.

În LAM, T.M. se aplică după prima remisiune completă pentru a mări șansa de supraviețuire a bolnavilor.

În LAM chimioterapia activă are o *selectivitate* și *eficiență moderată.* Se apelează *la acronimul DA* unde D înseamnă Daunomicină (Rubidomicină) iar A înseamnă Citarabinoză (Arabinoză) sau *formula DAT* unde T înseamnă Thioguanină. După a doua sau a treia recădere pentru

Scanned with OKEN Scanner

reinducție se asociază la formula D-A sau D-A-T, *5-Azacitidină* (5 Az) sau *Amsacrină (Am)*. Formula D-A-T-Az sau D-A-T-Am. Consolidarea se obține cu *doze mari de citarabinoză* singură sau în combinație cu T sau D. Dozele de citostatice se calculează tot în mg/m^2 de suprafață corporală.

Particularități și greutăți terapeutice. *LA indiferent de tipul celular, însoțită de pancitopenie* este dificil de tratat. Acești bolnavi necesită administrarea de *produși sangvini, transfuzii de masă eritrocitară, trombocitară, crioprecipitate* și *măsuri speciale de igienă pentru prevenirea infecțiilor pentru tratarea cărora se recurge și la antibiotice.*

Anemia se combate cu *transfuzii de masă eritrocitară* izogrup, izo-Rh pentru a menține un nivel adecvat de hemoglobină, în medie 11—12 gr%. Se pot da doze moderate de Prednison 30—40 mg/zi.

Trombopenia se poate corecta cu *masă trombocitară,* chiar de la donatori neselectați ca să prevină hemoragiile care agravează anemia. Se asociază *crioprecipitate, alfa- și beta-interferon.*

Neutropenia predispune la *infecții severe* cînd numărul lor scade sub 1 000/mmc. De real ajutor sînt transfuziile de masă leucocitară și administrarea de *Penicilină* sau *cefalosporine* în combinație cu *aminoglicozide.* Infecțiile survenite în orice formă de LA beneficiază de asocierea a două dintre antibioticele arătate.

În centrele specializate dispunem, pentru combaterea fenomenului de *leucostază,* de *leucofereză. Leucostaza* este un *fenomen de marginație capilară* care apare în LA cu număr ridicat de leucocite (peste 50—60 000/mmc). La nivelul *capilarelor pulmonare* determină o *insuficiență pulmonară acută* (de difuziune și distribuție). La nivelul meningelor provoacă un tablou de *meningoencefalită* cu semne de *hipertensiune craniană și comă.* Ușurează apariția *hemoragiei cerebro-meningee.*

Rezultatele tratamentului actual. În LAL se obțin *3—5 remisiuni și supraviețuiri medii de 2—3 ani și maxime de pînă la 5 ani.* În LAM beneficiile sînt mai reduse, supraviețuirile medii sînt de pînă la 2 ani. Durata remisiunilor în LAL este de 12—14 luni iar în LAM de 3—6 luni. *Șansele de supraviețuire scad treptat de la o remisiune la alta.* Dacă la prima cură se obțin remisiuni complete la 53% din LAL și 45% din LAM, acestea scad la 15% și respectiv 10% din bolnavi după a treia remisiune. Criteriile de obținere a remisiunilor au fost arătate la pag. 274.

Scanned with OKEN Scanner

LIMFOAME MALIGNE

GENERALITĂȚI ȘI ETIOPATOGENIE

Generalități

Clinicieni moderni au înglobat în această denumire de grup Leucemia limfatică cronică (LLC), *limfomul Hodgkin* (LH) și *limfomul non-hodgkin (LNH).* Mai nou după V. de Vita și I. E. Ultman, terminologia de LNH ar trebui înlocuită cu aceea de limfom limfocitar (LL) dar nu s-a impus în practică. Corectă ni se pare tot denumirea de LNH deoarece din punct de vedere histologic este de trei tipuri : *limfocitar, imunoblastic* și *histiocitar.* Numai ca frecvență cel limfocitar se află pe primul loc, față de cel histiocitar și imunoblastic.

Etiopatogenie

Sînt considerate neoplasme ale sistemului imun, provocate de proliferarea monoclonală a limfocitelor B, T sau a histiocitelor. În geneza proliferării maligne monoclonale a LNH sînt implicați, ca factori oncogeni, virusurile, radiațiile ionizante, boli cronice însoțite de anomalii imunologice și factorii ecologici.

Retrovirusurile. *HTLV I joacă rol patogen în geneza LNH* cu LT, boală întîlnită frecvent în Japonia de Vest, Africa Centrală și insulele Caraibe. *De asemenea HTLV III* induce LNH.

Virusul Ebstein Barr (V.E.B.) este implicat în *limfomul Burkitt african.*

Oncogeneza. Se consideră că virusurile activează o serie de gene oncogene cum sînt genele c myc, b lym, bcl 1, bcl 2. În acest sens pledează ca argumente translocațiile cromozomiale t (8—14) ; t (11—14) ; t (14—18).

Radiațiile ionizante. Exploziile de la Hiroshima, Nagasaki și accidentul de la Cernobîl au provocat în sînul supraviețuitorilor o *creștere a cazurilor de îmbolnăvire prin LA și LNH.*

Bolile autoimune și imunodeficiente. Observații clinice arată că aproape *10% din bolnavii cu LED sau sindrom Sjögren fac LNH.* De asemenea, atît bolnavii supuși *transplantului renal, cardiac cît și renalii dializați iterativ fac LNH.* În asemenea boli medicația imunodepresoare sau infecțiile virale ar putea juca rolul de factori oncogeni.

Factori ecologici. Se știe că *LNH cu localizare abdominală este des întîlnit* la populația din jurul bazinului mediteraneean (turci, greci, arabi.

Scanned with OKEN Scanner

Limfoame maligne : etiopatogenie, anatomie patologică

LIMFOAME MALIGNE LH ŞI LNH

ETIOPATOGENIE

- PROLIFERARE MALIGNĂ monoclonală de LB, LT imunoblaşti sau histiocite
- FACTORI ONCOGENI
  - retrovirusuri I şi III
  - virusul Ebstein Barr
  - radiaţii ionizante
  - boli autoimune
  - boli cu imunodeficienţe
- FACTORI ECOLOGICI
  - mediu
  - rasiali
  - genetici
- PROLIFERAREA are loc în ganglionii limfatici şi/sau în organe extralimfatice
- EVOLUŢIE în 4 stadii

ANATOMO-PATOLOGIE TIPURI HISTOLOGICE

LIMFOM HODGKIN

1. Limfocitar
2. Scleronodular
3. Celularitate mixtă
4. Depleţie limfocitară

N. B Celula Reed totdeauna prezentă

LIMFOM NONHODGKIN

1. Limfocite mici diferenţiate sau nediferenţiate (limfoblaşti)
2. Limfocite mari diferenţiate sau nediferenţiate
3. Cu celularitate mixtă
4. Cu histiocite cu imunoblaşti sau LB gigante (Burkitt)

N.B. Lipseşte celula Reed.

Scanned with OKEN Scanner

sicilieni). *LH în forma sa scleronodulară* nu se întîlnește la japonezi. Aceste particularități sînt argumente care pledează pentru intervenția factorilor rasiali, genetici și de mediu.

În LH nu s-a descoperit un agent viral sau anomalii genetice care să explice cauza bolii. Totuși radiațiile ionizante și unele virusuri intervin cu probabilitate în geneza acestei boli.

LIMFOMUL HODGKIN

Definiție

LH este un *neoplasm al sistemului imunocompetent rezultat* prin *proliferare clonală și malignă a limfocitelor BT și a celulelor patognomonice Reed-Sternberg* (R.S.) cît *și a colagenului.* La 65% din bolnavi proliferarea monoclonală implică L.B. (limfocitele B) și la restul de 35% L.T. (limfocitele T).

Incidența, prevalența. LH are două vîrfuri de maximă incidență, la *tineri* între 15 și 30 ani și la *adulți* între 50—60 ani. Este mai des întîlnit la bărbați decît la femei, raportul fiind 3/1.

Etiopatogenie

Se bănuiește că *virusurile limfotrope* și *radiațiile ionizante* activează *sau induc gene oncogene în sînul clonelor producătoare de limfocite B și T.* Fenotipul limfocitar a fost demonstrat cu anticorpi monoclonali specifici pentru markerii de suprafață ai L.B. și L.T.

Se discută mult *originea celulei R.S., celulă patognomonică pentru diagnosticul de LH.* Unii autori au presupus că este un *L.B. sau L.T. malignizat.* Dar, *celula RS nu sintetizează Ig,* nu are acțiune fagocitară, nu conține esteraze sau fosfataze acide. Cu ajutorul anticorpilor monoclonali s-a dovedit că posedă receptori pentru Fc al IgG și receptori pentru complement așa cum prezintă macrofagul. Deci ar fi un *macrofag malignizat. Markerii de suprafață ai celulei R.S.* reacționează cu anticorpi monoclonali *anti LEU* M_1 și *anti* K_1i dar nu reacționează cu *markerii L.B. sau L.T. din LNH.*

Originea clonelor maligne. Spre deosebire de LNH, unde numai 60% din celulele maligne provin din ganglionii limfatici și 40% din organe extralimfatice, în *LH 90% din L.B. sau T maligne* provin din *ganglioni și 10% din organe extralimfatice.*

După *ipoteza unifocală* a lui Kaplan *clona malignă ia naștere într-un ganglion limfatic extern sau intern de unde invadează pe cale limfatică alte grupe ganglionare.* Această ipoteză *nu explică localizarea în ganglionii retroperitoneali* și *laterocervicali stîngi fără interesarea ganglionilor mediastinali și* nici *localizarea în splină* care nu are aferențe limfatice. În asemenea situații Kaplan explică că interesarea ganglionilor retroperitoneali se face pe cale retrogradă prin canalul toracic dila-

Scanned with OKEN Scanner

tat. După *ipoteza multifocală* a lui Smithers, L.B. sau L.T. maligne care se nasc într-un ganglion sînt mobile și trec în limfă și sînge și apoi se localizează în locuri preferențiale unde se dezvoltă pe cont propriu.

Confruntate cu datele clinice și rezultatele terapeutice *ambele teorii au părți pozitive și negative*. Extirparea chirurgicală și radioterapia zonală în stadiul I, II produc limitarea extinderii și uneori vindecarea explică teoria monofocală iar ameliorarea în stadiile III, IV prin chimio- și radioterapie explică teoria multifocală.

Anatomie patologică

După clasificarea lui *Rappaport și Rey* deosebim 4 tipuri histologice :

1. *Limfocitar* în care ganglionul este invadat focal sau difuz cu *multe limfocite* și *rare celule R.S.*

2. *Scleronodular* în care ganglionii sînt străbătuți de benzi *fibroase groase de colagen și rare celule R.S.*

3. *Cu celularitate mixtă*, unde se constată *infiltrat bogat nodular* sau *difuz*, format din *limfocite, neutrofile, histiocite* și *celule R.S.*, deci un *polimorfism celular*.

4. *Cu depleție limfocitară* unde structura *ganglionului limfatic sau organului extralimfatic dispare* și este invadată de multe celule R.S. și rare limfocite.

De notat că în aceste subtipuri histologice proliferarea neoplazică este *focală sau difuză*. În cea *focală sau nodulară anumiți foliculi sînt infiltrați prevalent cu limfocite, scleroză, celularitate mixtă și/sau celule R.S.*

În cea difuză structura ganglionului nu se mai recunoaște. Nu se deosebește zona corticală de cea medulară și nici capsula care separă ganglionii. Tot grupul ganglionar formează un bloc compact cu structură modificată, prin invazie difuză cu diferite tipuri de limfocite, cu un proces de scleroză sau cu celule R.S. Nu se mai recunoaște nici structura organului extralimfatic.

Celula R.S. este o celulă patognomonică care impune diagnosticul și este o *celulă mare, binucleată* avînd aspect de *„ochi de bufniță“* sau *multinucleată* cu nucleu în *formă de trifoi* (planșa VIII, fig. 16).

Tablou clinic și stadii evolutive

La Reuniunea de hematologie de la ANN ARBOR din 1971, consacrată limfoamelor maligne s-au stabilit :

— *Simptomele de tip A sau B* atît în cadrul localizării ganglionare cît și extralimfatice ;

— *Cele 4 stadii evolutive* și *gradele respective de malignitate — mic, moderat și mare.*

— *Examenele paraclinice* necesare precizării diagnosticului și extinderii bolii atît în localizarea *supradiafragmatică cît și subdiafragmatică.*

În forma clinică tip A, *debutul este lent, insidios cu apariția unei adenopatii localizate asimetrice* și mai rar de *interesarea unui singur organ extralimfatic* (plămîn, ficat, pancreas, tub digestiv).

Scanned with OKEN Scanner

Adenomegalia interesează de obicei *ganglionii laterocervicali* și mult mai rar alte *grupe ganglionare externe sau interne*, fie *mediastinale* ori *retroperitoneale* (fig. 39 A).

Bolnavii au o *stare generală bună* și *nu prezintă semnele arhicunoscute de impregnație tumorală*.

În forma cu simptome de tip B, bolnavii prezintă o *adenomegalie periferică* sau o *masă mare mediastinală abdominală retroperitoneală* ori numai *spleno-* și/sau *hepatomegalie*. La aceste *adenomegalii* sau *hipertrofii de organe extralimfatice* se adaugă semne generale de *impregnație tumorală: febră, transpirații profuze nocturne, pierdere în greutate și forțe fizice*. Alteori bolnavul are o *stare subfebrilă prelungită* acompaniată de astenie, adinamie și paliditate (v. fig. 39 A).

Adenomegalia periferică este *localizată, fiind asimetrică sau simetrică, și generalizată*. La palpare ganglionii sînt *elastici, neaderenți* și *nedureroși*. *În forma scleronodulară* și în tipurile histologice cu *invazie difuză* cu *celule mixte și celule R.S., ganglionii sînt duri, aderenți între ei, de planurile din jur și nedureroși*.

Febra este de tip *ondulant* sau *recurent*, febra descrisă de *Pell* și *Ebstein* fiind cunoscută din semiologie. Important este *testul terapeutic descris de Bruckner și verificat de Fica*, care provoacă scăderea febrei ondulante, sau a stării subfebrile prelungite. Se administrează Indocid sau Fenilbutazonă, medicamente care inhibă sinteza crescută de prostaglandine, substanțe cu acțiune termogenă. Prostaglandinele termogene sînt sintetizate de limfocitele maligne.

Pruritul și gratajul se întîlnesc la bolnavii care au o eozinofilie în formula leucocitară, celule care eliberează histamina și induc prurit.

Forme clinice particulare sînt cele cu *invazie rapidă* a ganglionilor și organelor extralimfatice pe cale limfatică sau vasculară.

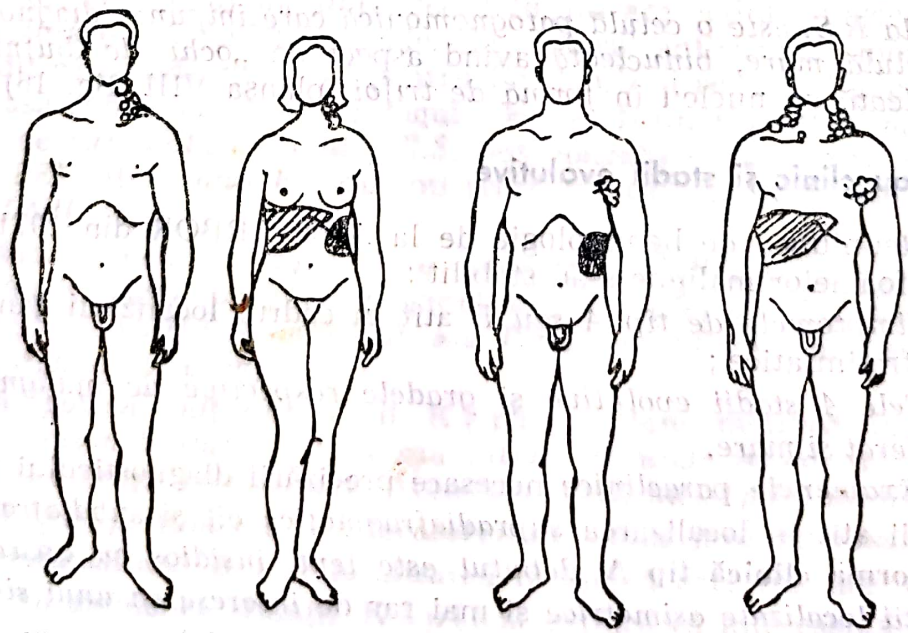


Fig. 39. A. Boală Hodgkin — stadiul I, II, III (după G .Mathe);

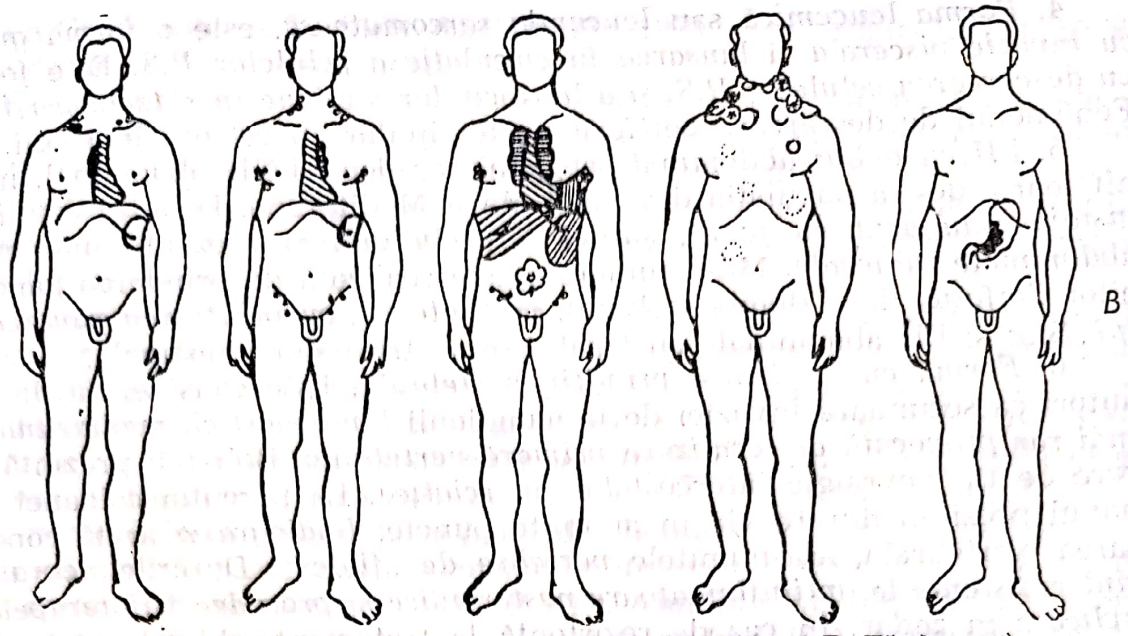


Fig. 39. B. Boală Hodgkin — stadiul II, III și IV (după R. Tănăsescu).

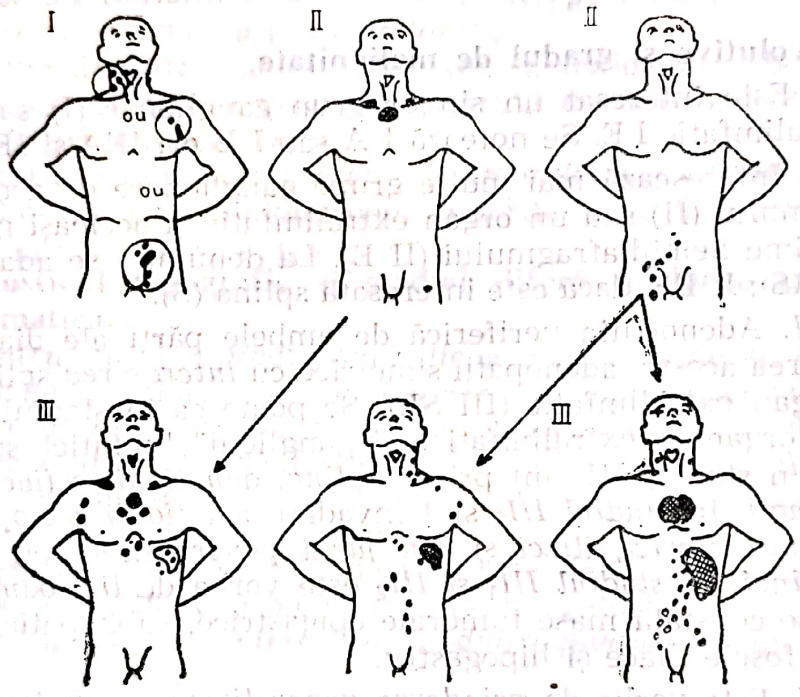


Fig. 39. C. Boală Hodgkin cu localizări ganglionare, hepatosplenice și abdominale (după R. Tănăsescu).

1. *Forma mediastinală* care debutează cu semne de iritație sau *compresie mediastinală* prin interesarea ganglionilor paratraheali și ai hilului pulmonar. Radioscopia descoperă adenomegalia (fig. 39 B).

2. *Forma mediastino-pleuro-pulmonară* în care procesul malign localizat în *mediastin* invadează rapid *plămînul, pleura și pericardul*. Bolnavul prezintă *febră, dispnee, tuse cu hemoptizie și exsudat pleuro-pericardic. Examenul radioscopic* arată pe lîngă masa mediastinală, *infiltrate micro- și macronodulare în plămîn* și *colecție pleurală*. Exsudatul pleuro-pericardic este ușor *decelat de ecograf*.

3. *Forma hepato-splenomegalică*. Debutează acut cu *stare toxico-septică, hepato-splenomegalie* de gradul II sau III, *icter* și *semne de insuficiență hepatică manifestă* (fig. 39 B și C).

4. *Forma leucemică* sau *leucemia sarcomatoasă*, este o *formă gravă cu invazie viscerală* și *lansarea în circulație a celulelor R.S.* Este *forma cu descărcarea celulelor R.S. și a limfocitelor maligne în sîngele periferic.* Fenomenul de descărcare periferică este similar cu cel din leucemii.

5. *LH cu debut abdominal* este mai rar decît LNH abdominal, întîlnit foarte des la populația din jurul Mării Mediterane. Debutul este *lent, insidios sau acut cu febră, subfebră prelungită* și prezența unei *mase abdominale tumorale*. Masa tumorală este realizată de prinderea ganglionilor *limfatici iliaci* (lombo-pelvini), *mezenterici, cu infiltrarea pancreasului*. Sînt și LH abdominale cu localizare gastrică sau intestinală.

6. *Forma cu localizare primitiv vertebrală*. Este considerată de unii autori ca secundară invaziei de la ganglionii *lomboaortici, mediastinali și mai rar provocată de localizare primară vertebrală*. Bolnavii prezintă durere de tip nevralgic *intercostală sau sciatică*. La percuția coloanei bolnavul prezintă durere vie în anumite puncte. *Radiografia* arată condensarea vertebrală, așa-numitele *vertebre de „fildeș"*. *Durerile nevralgice sînt rezistente la antiinflamatoare nesteroidice* și *procedee fizioterapeutice aplicate în zadar*. În caz de rezistență la tratament, obligația este de a gîndi la un *fenomen paraneoplazic* al nevralgiei intercostale sau al lombosciaticei.

Stadiile evolutive și gradul de malignitate.

Stadiul I. Este interesat un singur grup ganglionar (I) sau un singur organ extralimfatic I.E. Se notează I A sau I B ori IEA și IEB.

Stadiul II. Interesează mai multe grupe ganglionare de aceeași parte a hemidiafragmului (II) sau un organ extralimfatic și aceleași grupe ganglionare omonime hemidiafragmului (II E). La denumire se adaugă II AE sau II BE ; II AS ; II BS, dacă este interesată splina (S).

Stadiul III. Adenopatia periferică de ambele părți ale diafragmului (III) sau asocierea acestei adenopatii simetrice cu *interesarea* splinei (III S) sau a altui organ extralimfatic (III SE). Se poate ca în stadiul III să fie prinse numai organele extralimfatice și ganglionii limfatici subdiafragmatici. Astfel în stadiul III sînt prinse *splina, ganglionii celiaci, hepatici* și *gastroduodenali*. În *stadiul* III_2 sînt invadați *ganglionii retroperitoneali lomboaortici, mezenterici, iliaci* și *din jurul pancreasului* cu *sau fără interesarea splinei*. În *stadiul* III_1 *și* III_2 este vorba de *limfoamele abdominale*, unde se constată mase tumorale epigastrice, subhepatice, periombilicale sau în fosele iliace și hipogastru.

Stadiul IV. Este vorba de *prinderea generalizată a ganglionilor periferici* și *a mai multor organe limfatice și extralimfatice* (v. fig. 39 B, C).

Gradul de malignitate este apreciat ca *redus în tipul histologic I* și *II* și *moderat în tipurile III și IV* dacă bolnavul prezintă simptome de tip A. Malignitatea este ridicată în formele cu simptome de tip B și în formele visceralizate cu celule nediferențiate din tipul histologic III și IV.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv. La orice bolnav cu simptome de tip A sau B la care se constată *adenomegalie periferică, mediastinală* sau o *masă tumorală abdominală, spleno-* și/sau *hepatosplenomegalie* trebuie să ne gîndim la un L.H. Certitudinea este dată de *prezența celulei R.S.* în *biopsia ganglionară sau medulară*. În formele leucemice, celula R.S. apare în sîngele periferic.

Scanned with OKEN Scanner

La Conferința de la ANN-ARBOR din 1971, s-au propus următoarele mijloace de stabilire a diagnosticului :

Pentru stabilirea *fenotipurilor celulare* se recurge la testele *imunologice și citoenzimatice* care dovedesc markerii celulari pentru celulele B și T (vezi capitolul leucemii). *Hemoleucograma nu oferă relații precise.* Poate arăta o *anemie* care uneori are *caracter autoimun* dovedit de *testul Coombs pozitiv*, numărul de reticulocite crescut și bilirubina indirectă peste limita normalului, din cauza hemolizei.

Leucograma este foarte variabilă. Arată uneori *leucocitoză*, alteori *leucopenie*, aspecte dictate de starea măduvei hematogene și procesul proliferativ ganglionar. În formula leucocitară, *limfopenia*, în prezența unei *febre ondulante* sau a unei *adenomegalii periferice* sau *mase mediastinale* sau *abdominale, sugerează un limfom malign. Eozinofilia* este prezentă în formele clinice care au ca simptom supărător pruritul.

Anomalii imunologice. La o parte din bolnavii care *nu au fost supuși radio-* sau *polichimioterapiei* se constată o *depresiune a imunității celulare și umorale. Intradermoreacțiile* la P.P.D., candida și dinitroclorbenzen sînt negative. *In vitro* proliferarea limfocitelor *la P.H.A. (phytohemaglutinină)* este scăzută. Aceste reacții întîrziate pe linia celulară s-ar datora unor *deficite funcționale a limfocitelor* T_4.

Producția de anticorpi este normală la majoritatea bolnavilor. La o mică parte se constată o producție scăzută de anticorpi după stimulare antigenică (după revaccinare).

De notat că *imunitatea celulară* și *umorală* este *deprimată* la bolnavii supuși radio- și polichimioterapiei datorită efectelor imunodepresoare ale acestor mijloace terapeutice.

Diagnosticul topografic și stadial diferă în localizările supra- și subdiafragmatică.

A. *Pentru etajul supradiafragmatic* se caută *ganglionii laterocervicali, supraclaviculari, axilari* și *se face biopsie* care marchează *celula R.S.* Masa ganglionară din mediastin se decelează prin *radioscopie, radiografie și tomografie computerizată mediastinală.* În *stadiul I* (precoce) se constată o *adenopatie paraaortică* sau *hilară*, deci unilaterală și policiclică și nu bilaterală cum descoperim în sarcoidoză.

Tomografia computerizată poate aduce detalii de structură și localizare topografică. Puncția medulară este obligatorie.

B. *Pentru bilanțul interesării subdiafragmatice* medicul trebuie să cerceteze și să aprecieze :

— *Clinic* se determină *volumul ficatului* și *splinei* prin percuție și auscultație. Se caută o masă *tumorală boselată* epigastrică, subhepatică, periombilicală, ileo-pelvină. Se face chiar *tușeu rectal și vaginal*, pentru masa ileo-pelvină.

— Utilă *este ecografia* care decelează rapid imagini tumorale multiple aglomerate, hipoanecoice situate lombar, subhepatic, lomboaortic, mezenteric sau iliohipogastric, care reprezintă mase ganglionare ;

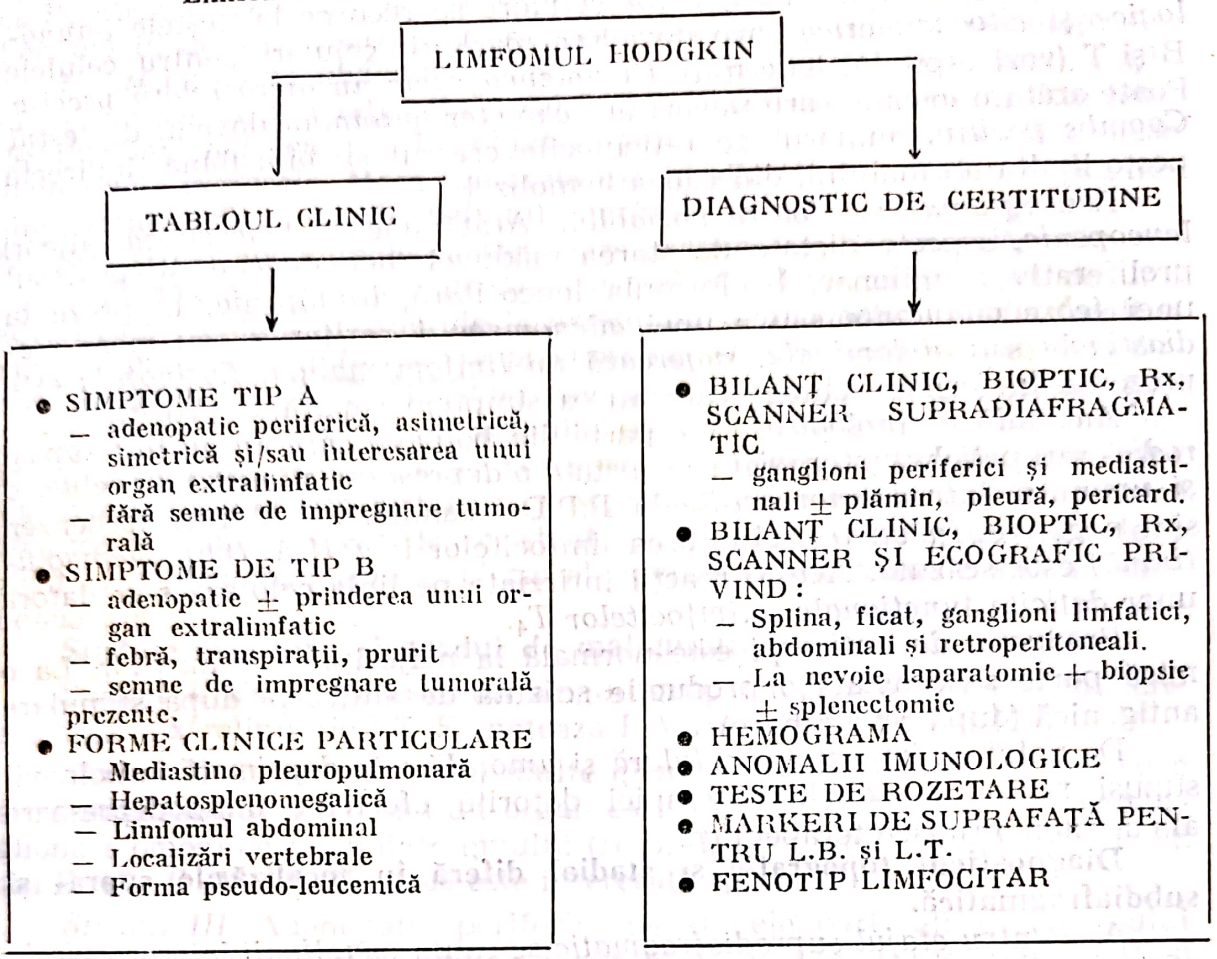
— *Tomografia computerizată* și RM (rezonanța magnetică) pot aduce unele detalii de nuanță topografică față de ecografie în localizările hepatice, pancreatice, splenice și retroperitoneale ;

— *Scintigrafia cu Ga* arată hipercaptare la nivelul organelor extralimfatice și a oaselor ;

Școala de la STANFORD propune ca la un bolnav cu *splenomegalie* sau *masă tumorală abdominală*, să se practice *laparatomie cu*

Scanned with OKEN Scanner

Limfomul Hodgkin : tablou clinic, diagnostic de certitudine



splenectomie și totodată *biopsia* ganglionară din ganglionii hepatici, gastropancreatici, mezenterici și retroperitoneali pentru precizarea tipului histologic și a gradului de malignitate, date care ne ajută și la conduita terapeutică.

Diagnosticul diferențial. LH are ca semne *principale tumorile ganglionare și extraganglionare* însoțite de *simptome de tip A sau B*. Din acest motiv intră în discuție multe suferințe :

1. *În primul rînd LNH* unde numai *biopsia ganglionară și/sau medulară* decide diagnosticul, apoi LLC în care există macropoliadenopatie periferică. S-a arătat că formele cu *adenomegalii gigante, monstruoase din LLC pot degenera în LNH.*

2. *LAL cu celule T* și masă ganglionară mediastinală se diferențiază de LH cu localizare mediastinală și simptome de tip A sau B.

3. În localizările *hepato-splenomegalice* intră în discuție bolile caracterizate prin ficat și splină mare și stare febrilă : *colagenoze, leucemii acute, LNH și cancer hepatic.*

4. În *limfoamele abdominale* cu localizare retroperitoneală paraaortică, mezenterică sau ileopelvină intră în discuție *carcinoamele de tub digestiv, cancerul renal și cancerul pancreatic.*

5. În *localizarea mediastinală* și/sau mediastino-pleuro-pericardică intră în discuție *tumorile și infecțiile mediastinale* (vezi sindromul mediastinal, vol I, pag. 182).

Scanned with OKEN Scanner

Tratament

La ora actuală tratamentul LH este potențial curativ și dispune de *radio* și *polichimioterapie* aplicate singure sau în combinație.

Obiectivele urmărite. 1. *Să distrugă cît mai multe celule ;* 2. *Să obțină* în stadiul I *vindecare* și în celelalte stadii *remisiuni cît mai lungi* și să mărească șansa de supraviețuire ; 3. *Să prevină și să combată atît complicațiile* provocate de boală, cît și pe cele provocate de mijloacele terapeutice și anume mielo- și imunodepresia.

Mijloacele terapeutice sînt iradierea și polichimioterapia. Există *trei metode de iradiere : locală, zonală,* fie și în *manta,* fie în șort (Y întors) singure sau în combinație cu polichimioterapia.

Conduita terapeutică. În stadiul I A, I AE, II AE, II B cu *prindere ganglionară periferică și extraganglionară și/sau axilară* ori mediastinală se aplică *iradierea în manta* care asigură „topirea" ganglionilor latero-cervicali supraclaviculari, axilari, mediastinali, a timusului și deprimă măduva sternală. *Doza este de 35—40 Gray aplicați în timp de 4—6 săptămîni.*

Polichimioterapia după diverse scheme în funcție de stadiul evolutiv

Schema terapeutică	Doza și calea de administrare	Stadiul	Mod de aplicare în curs de săptămîni
PPOM (MOPP)			
Prednison	40 mg/m²/S oral	III B	Zilnic
P procarbazin	100 mg/m²/S oral		Zilnic
O oncovin (vincristin)	1,4 mg/m²/S i.v.	IV A, IV B	Ziua 1 și 8
M mustar azot	8 mg/m²/S i.v.		Ziua 1 și 8
P.P.V.C.			
P prednison	Aceeași doză oral		Zilnic
P procarbazin	Aceeași doză oral		Zilnic
V vinblastin vincristin oncovin	6 mg/m²/S i.v.	idem	Ziua 1 și 8
C clorambucil	6 mg/m²/S oral		Zilnic
ABVD sau DOPA citostatice puternice	25 mg/m²/S i.v.		Ziua 1 și 14
A adriamicin	25 mg/m²/S i.v.	idem	„
B bleomicin	10 mg/m²/S i.v.		Ziua 1 și 14
V vinblastin oncovin	6 mg/m²/S i.v.		Ziua 1 și 14
D dacarbazin	375/mg/m²/S i.v.		Ziua 1 și 14
PPOM AB citostatice puternice			
P prednison	40 mg/m²/S oral		Zilnic de la 2 la 7
P procarbazin	375 mg/m²/S oral		și 9 la 12
O oncovin	1,4 mg/m²/S i.v.	idem	„
M mustar azot	6 mg m²/S i.v.		Ziua 1 și 14
A adriamicin	25 mg/m²/S i.v.		Ziua 1
B bleomicin	2 mg/m²/S i.v.		Ziua 8
			Ziua 1 și 8

Scanned with OKEN Scanner

În stadiul I și II (I A, I AE, I AS, II AE, II AS) cu localizare extralimfatică subdiafragmatică și splenică, de regulă se face *laparatomie, splenectomie și biopsie. Tratamentul constă în iradierea în șorț* (sau Y întors) cu aceeași doză de Gray. *Iradierea* se aplică cu *acceleratori liniari și megavoltaj.* Prin *radioterapia în șort* se iradiază splina, ficatul, ganglionii lomboaortici, mezenterici, ileo-pelvini, organele genitale interne și externe, coloana lombară și oasele bazinului. *Doza este de 30—40 Gray repartizați în 4—6 săptămîni.*

Iradierea totală (sau axială) asociată sau nu cu polichimioterapie se aplică în stadiile III A, III As, III AE și de asemenea în stadiul III_2A. Iradierea totală *se aplică în centre specializate* deoarece *deprimă toate formațiunile limfatice și extralimfatice* din etajul supra- sau subdiafragmatic. Are efecte toxice care trebuie urmărite și cunoscute.

În stadiile III B, III B S, III B E și IV A și IV B se recurge la polichimioterapia în cure, după diverse protocoale terapeutice (vezi schema : Polichimioterapia după diverse scheme în funcție de stadiul evolutiv). *Numărul curelor* este condiționat de *rezultatele obținute.* În mod curent se aplică 4 — 6 — 8 cure.

Schema PPOM/ABVD se aplică *în două cure lunare* în mod alternativ. Se alternează aceste cure cu agenți citostatici deoarece nu dau *rezistența încrucișată.* Se poate aplica în *stadiul III și IV,* numai în *centre specializate,* în *alternanță cu radioterapie.*

Rezultatele tratamentului depind de stadiul evolutiv și de gradul de malignitate al tipului histologic. În stadiul I A și II A se pot *obține vindecări* sau *supraviețuiri pînă la 5 ani la 80% din bolnavi.*

În stadiul I B, II B, II BE și III AE se obțin *supraviețuiri pînă la 5 ani numai la 75%* din bolnavi iar în *stadiul III B* și *IV B* șansa de *supraviețuire* pînă la *5 ani scade la 50—60% din bolnavi. Forma nodulară limfocitară cu celularitate mixtă* are o *evoluție mai favorabilă* cu tratamentul actual decît *formele difuze, scleroase, cu celularitate mixtă sau depleție limfocitară.*

Rezultatele sînt apreciate *clinic* și cu *ajutorul explorărilor paraclinice.* Se *reduc masele ganglionare externe și interne. Scade volumul splinei, VSH, se ameliorează starea generală, dispar semnele de impregnație tumorală. Ecografia abdominală, radiografia mediastinală, scintigrafia cu Ga și RM* sînt metode care în dinamică pot aprecia rezultatele tratamentului aplicat, furnizînd date care arată *regresiunea în volum* a maselor ganglionare și splinei și ameliorarea stării generale.

Vindecarea se obține numai în stadiul I sau II dacă se obține o remisiune completă, fără recăderi 5 ani de zile.

LIMFOMUL NONHODGKIN (LNH)

Definiție

Este un *neoplasm al sistemului imun* provocat de *proliferarea monoclonală a limfocitelor B și mai rar T.* În LNH spre deosebire de LH, proliferarea primară, are loc la 60% din bolnavi, în ganglionii limfatici și

Scanned with OKEN Scanner

la 40% în organele extralimfatice. Se pare că noua denumire de LL nu este mai corectă decît vechea denumire de LNH, deoarece histologic LNH este limfocitar, imunoblastic și histiocitar (vezi : Generalități).

Etiologie

Etiologia este *necunoscută*. Probabil că sub influența a diverși stimuli neoplazici *se activează o singură genă oncogenă, într-o singură celulă B de la nivelul unui ganglion sau organ extralimfatic fie supra-, fie subdiafragmatic*. În LNH cu celule T activatorul oncogen este HTLV I, iar în limfomul Burkitt african s-ar putea să intervină virusul E.B. Ca argumente s-au găsit *translocații cromozomiale t* (11, 14) t (11—18) și t (18, 14) și *genele oncogene c myc pe cromozomul 8 și genele oncogene b lym* care controlează sinteza de imunoglobuline anormale pe cromozomul 2, 14 și 22. Lipsa anticorpilor anti E.B. în limfonul Burkitt de tip european ar pleda împotriva acestei ipoteze virale. Genele oncogene implicate în limfonul Burkitt sînt c myc și b lym și sînt primele gene cu potențial oncogen identificate.

Incidența. Este de 2—3 ori mai des întîlnit la bărbați decît la femei, cu vîrf maxim după 50 ani.

Anatomopatologie

Este valabilă clasificarea lui Rappaport, modificată de Grupul de lucru al Institutului de Cancerologie al U.S.A. Se descriu 4 tipuri :

Tipul I cu *limfocite mici* clivate sau neclivate, care sînt diferențiate sau nediferențiate.

Tipul II cu *limfocite mari* și clivate sau neclivate diferențiate sau slab diferențiate.

Tipul III cu *celularitate mixtă*, limfocite mici sau mari, clivate, neclivate, diferențiate sau nediferențiate și rare histocite.

Tipul IV cu *imunoblaști, histiocite* sau cu *celule B gigante* de tip Burkitt.

În toate aceste tipuri histologice, proliferarea poate fi *nodulară sau difuză*. Prima interesează numai *anumiți foliculi din structura unui ganglion* în vreme ce restul au aspect normal. *În forma difuză*, ganglionii sînt în întregime invadați cu celule maligne și nu se mai recunoaște corticala și medulara (planșa IX, fig. 17 A, B).

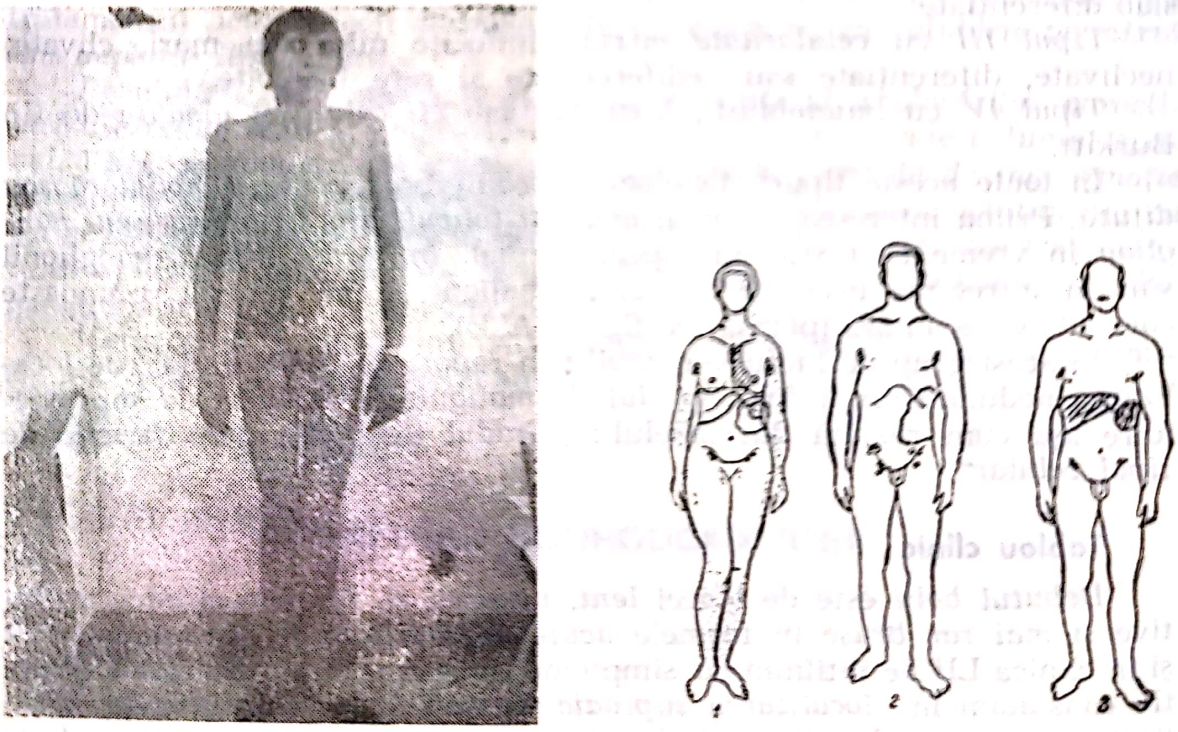
În acest grup de lucru s-a stabilit în raport de tipul celular, de localizarea nodulară sau difuză, *gradul de malignitate* și șansa de supraviețuire așa cum rezultă din tabelul : *„Gradul de malignitate funcție de tipul celular"*.

Tablou clinic

Debutul bolii este de obicei *lent, insidios*, în formele cronice evolutive și *mai rar brusc* în formele *acute generalizate și visceralizate*. Ca și în clinica LH ne întîlnim cu simptome *tip A sau B*. La examenul obiectiv constatăm în *localizarea supradiafragmatică* mase ganglionare localizate, asimetrice, latero-cervicale, supra-claviculare, axilare sau mediastinale. În *localizarea subdiafragmatică* la examenul obiectiv se descoperă mase tumorale abdominale, hepatosplenomegalie sau combinația hepatosplenomegalie și mase ganglionare.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 40. Limfom Burkitt african cu localizare mandibulară și maxilară stîngă (după D. J. Weatherall).



A. B.

Fig. 41. A — Limfom nonhodgkin cu hepatosplenomegalie (bombarea hipocondrului drept și stîng) ; B — Limfom nonhodgkin cu localizare ganglionară și hepatosplenică (după R. Tănăsescu)

Forme clinice

Amintim că ne întîlnim cu o formă clinică comună și cîteva forme particulare.

În forma clinică comună, bolnavul prezintă *adenomegalie asimetrică laterocervicală, supraclaviculară* sau *axilară* însoțită de simptome de tip A sau B. Este o masă ganglionară dură, aderentă și ușor sensibilă. Funcție de stadiul evolutiv, adenopatiile pot fi simetrice și generalizate.

Formele particulare generalizate mediastino-pleuro-pulmonare, hepatosplenomegalică și *leucemică* sînt asemănătoare cu tablourile clinice arătate la LH. La acestea se adaugă *forma amigdalofaringiană* și *limfomul Burkitt*. Nu se uită *limfomul abdominal mult mai frecvent decît în LH. Localizarea extralimfatică (ficat, pancreas, tub digestiv, rinichi, oase)* se întîlnește la 40% din bolnavi (fig. 41 A, B ; fig. 42 A, B și planșa X : fig. 18, 19, 20).

Forma amigdalo-faringiană. Implicarea amigdalelor și *inelului Waldayer* este mult mai frecventă în LNH decît în LH. Bolnavii prezintă *disfagie faringiană, tulburări de fonație* și *paralizii din partea nervilor cranieni IX, X și XII*. Se impune *atenție în interpretarea biopsiei amigdaliene*, deoarece datorită amigdalitei cronice criptice, pot apare aspecte îndoielnice.

Gradul de malignitate funcție de tipul celular (după Lukes-Butler)

Tipul histologic	Topografia clinică	Gradul de malignitate	Tratament și rezultate
Tipul I, II și III nodular limfocitar diferențiat	Ganglioni cervicali Mase abdominale Mai ales în măduva hematogenă	Redus	Remisiuni lungi după radioterapie cu megavoltaj sau polichimioterapie în raport de stadiu
Tipul II nodular Tipul II și III difuz limfocitar slab diferențiat	Localizarea supra sau subdiafragmatică Splină și măduvă	Moderat	Idem în raport de stadiu
Tipul IV difuz imunoblastic, limfocitar tip Burkitt	Idem plus forma generalizată	Înalt	Polichimioterapie

Limfomul Burkitt african este endemic la copiii din *Africa de Est* și *Noua Guinee*. Incidența pe sexe este 4 la 1 pentru sexul masculin față de cel feminin. La *negrii din USA* acest raport este de 2 la 1.

Boala are localizare *extralimfatică* și debutează cu apariția de *tumori osoase, digestive și genito-urinare. Tumorile osoase* se localizează la *față* în *mandibulă* sau în *oasele maxilare* (vezi fig. 40). *Localizarea viscerală* are loc în *stomac, intestin subțire și gros*. Pe plan clinic apar *simptome dispeptice gastro-duodenale și tulburări de tranzit*, alternanță de diaree și constipație, pe fondul cărora apare hematemeză și melenă. *Mimează ulcerul gastric, cancerul de intestin subțire* sau *gros*. Dacă este interesat *pancreasul*, pe plan clinic, apar semne care imită *cancerul de corp de pancreas* sau o *diaree cronică* cu steatoree și creatoree.

Scanned with OKEN Scanner

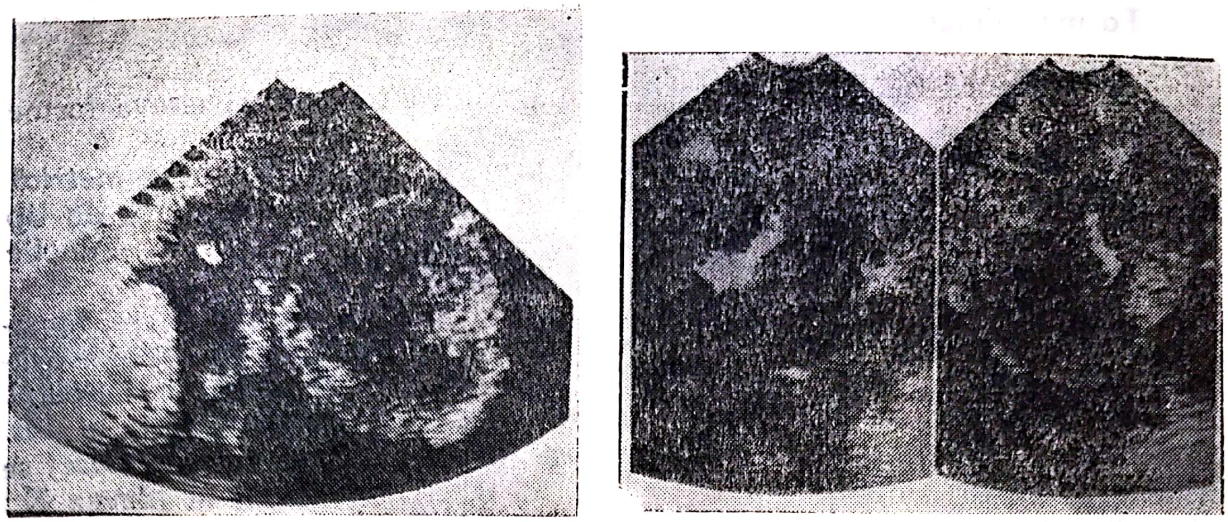


Fig. 42. A — Limfom nonhodgkin cu localizare hepatoganglionară ; B — Limfom nonhodkin — același caz — cu mase ganglionare mezenterice (aspecte ecografice).

La fetițe *localizarea mamară* sau *ovariană* mimează *cancerul de sîn* sau o *tumoră ovariană palpabilă în pelvis*. Dacă este prins *rinichiul* constatăm un *rinichi mare tumoral*. *Ecografia descoperă ușor tumora ovariană, renală* sau *pancreatică*.

În forma europeană a limfomului Burkitt întîlnim aceeași localizare și aceeași simptomatologie, lipsind însă anticorpii anti E.B.

Diagnostic

Diagnosticul de certitudine este stabilit de *examenul histologic și markerii imunologici* ai celulei B. Anticorpii anti E.B. sînt prezenți în forma africană a limfomului Burkitt și lipsesc în forma europeană a acestui limfom.

Diagnosticul pozitiv recurge la grafie mediastinală, tomografie computerizată și ecografie retroperitoneală și abdominală (ficat, splină și mase ganglionare) și este confirmat de biopsie. Markerii de membrană și fenotipul limfocitar stabilesc tipul de *celulă B sau T*, prezența *imunoblaștilor* sau *histiocitelor*.

Anomalii imunologice. Spre deosebire de LH, *deficiențele* pe linia *imunității celulare* și *umorale întîlnite* în LNH sînt mult mai rare și provocate de radio și polichimioterapie. Pentru a putea fi apreciate trebuie făcute analizele înainte de începerea tratamentului.

Evoluție, complicații, prognostic

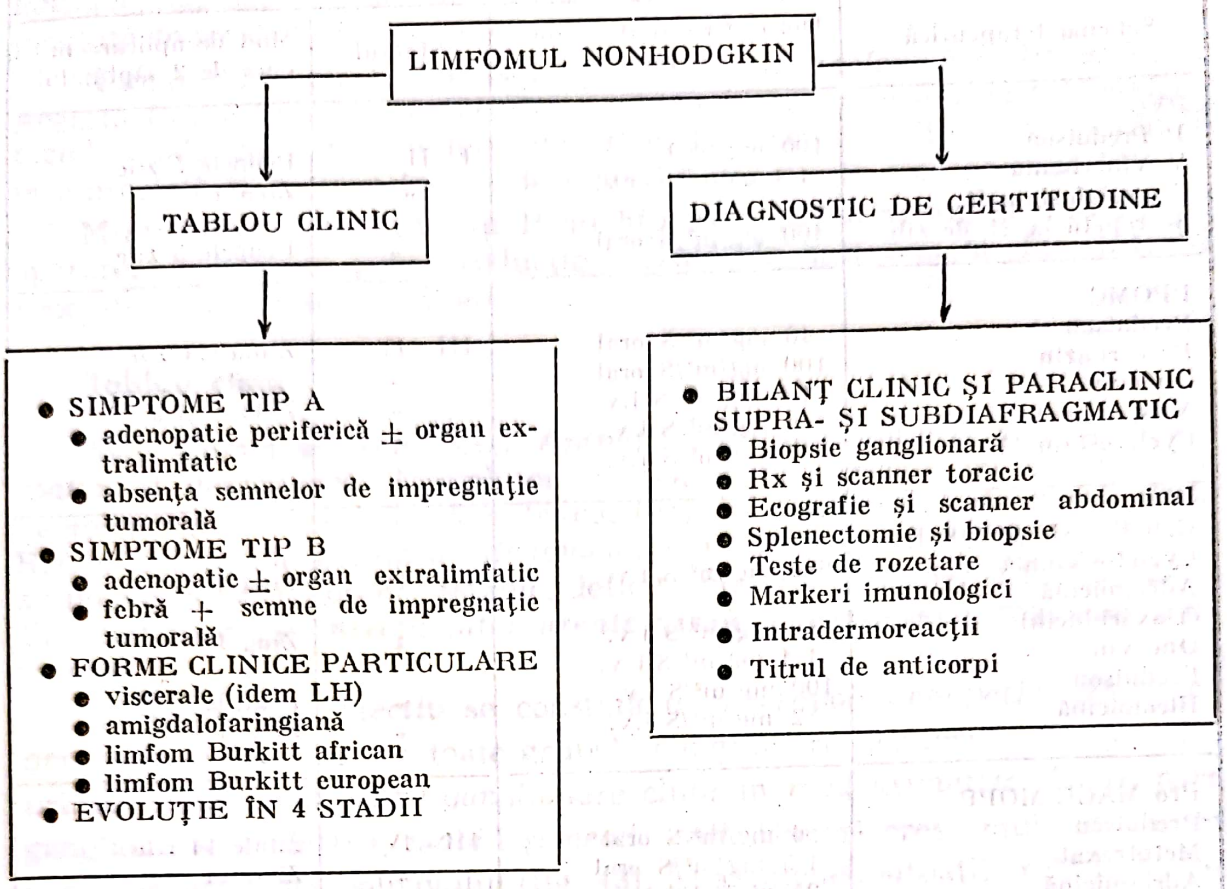
Evoluția este *stadială* și sînt valabile stadiile evolutive stabilite de Conferința de la ANN ARBOR pentru LH (vezi Limfomul Hodgkin, pag. 273).

Complicațiile bolii sînt *infecțiile bacteriene, anemia hemolitică autoimună* și *insuficiența medulară* prin infiltrație limfocitară la care contribuie și *efectul medulotoxic al citostaticelor* (întîlnite și în LH).

Prognosticul bolii este condiționat de *tipul histologic, stadiul evolutiv* și *răspunsul la tratament*. *Șansa de supraviețuire* este *ridicată la* 5 ani și peste în *LNH cu grad redus și moderat de malignitate*. Scade sub 2 ani în *LNH cu grad înalt de malignitate*.

Scanned with OKEN Scanner

Limfomul nonhodgkin : tablou clinic, diagnostic de certitudine



Tratament

Tratamentul urmărește aceleași *obiective* arătate la LH și nu le mai repetăm.

Mijloacele terapeutice sînt aceleași — *radioterapia* și *polichimioterapia*. Deoarece LNH are o predilecție pentru *invazie* și *generalizare hematogenă*, *radioterapia locală* sau *generală* este *mai rar utilizată*. Se poate aplica în stadiul I A, I B, II A și II B și dozele variază între *35—45 Gray*. Cei mai mulți *hematologi preferă polichimioterapia*, în cicluri alternative, redate mai jos ca „Schema terapeutică în raport cu stadiul evolutiv", aplicate mai ales în stadiile III A și B, IV A și B.

Schemele terapeutice expuse în tabel se aplică *singure* sau în *combinație în mod alternativ*, pînă la obținerea unei *remisiuni clinice*. Bolnavul *este supravegheat clinic și hematologic*.

Criteriile unei remisiuni clinice sînt : ameliorarea netă a *stării generale, a hemoleucogramei, scăderea infiltrației cu limfocite a măduvei hematogene sub 10%*. Scăderea evidentă în volum sau dispariția *masei ganglionare periferice* sau *abdominale* și a *splinei*. Numărul de cure este condiționat de timpul în care se obține remisiunea. În medie sînt necesare între 4—6 cure (aceste elemente sînt valabile și pentru aprecierea rezultatelor în LH). Șansele de supraviețuire sînt similare cu cele expuse la LH.

Scanned with OKEN Scanner

Schema terapeutică în raport cu stadiul evolutiv			
Schema terapeutică	Doza și calea de administrare	Stadiul	Mod de aplicare în curs de 2 săptămîni
PVC P Prednison V Vincristină C Cyclofosfamidă. Se repetă la 21 de zile	 100 mg oral 1,4 mg/m²/S i.v. 400 mg/m²/S oral	 I—II „ „	 Primele 5 zile Ziua 1 Primele 5 zile
PPOMC Prednison Procarbazin Oncovin Mușlar azot Cyclofosfamidă	 40 mg/m²/S oral 100 mg/m²/S oral 1,4 mg/m²/S i.v. 6 mg/m²/S i.v. 650 mg/m²/S i.v.	 III—IV „ „ „ „	 Zilnic 14 zile „ Ziua 1 și 9 „ „
CHOP SAU CHOP B Cyclofosfamidă Adriamicină (Doxarubicin) Oncovin Prednison Bleomicină	 650 mg/m²/S i.v. 50 mg/m²/S i.v. 1,4 mg/m²/S i v. 100 mg/m²/S i.v. 2 mg/m²/S i.v.	 III—IV „ „ „	 Ziua 1 Ziua 1 „ Primele 7 zile Ziua 1 și 8
Pro MACE/MOPP Prednison Metotrexat Adriamicină Cyclofosfamidă Epipodofilctoxin (V 16) MOPP (se știe și se administrează la 28 de zile cu Pro MACE)	 6 mg/m²/S oral 1,5 mg/m²/S oral 25 mg/m²/S i.v. 650 mg/m²/S i.v. 120 mg/m²/S i.v.	 III—IV „ „ „ „	 Zilnic 14 zile Ziua 14 Ziua 1 și 8 „ Ziua 1 și 8

LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ (LLC)

Definiție

LLC este un *neoplasm hematopoietic* caracterizat prin *proliferarea* și *înmulțirea limfocitelor mature*, cu durată lungă de viață. *Proliferarea este monoclonală* și are loc în ganglionii limfatici sau/și în măduva hematogenă, de unde limfocitele migrează și infiltrează splina și alte țesuturi.

Incidența și prevalența. Boala apare mai frecvent după 50 de ani și predomină la bărbați, raportul fiind de 3/1. Este *rară la populația din Extremul Orient.*

Etiopatogenie

Cauza LLC este necunoscută și în această neoplazie stimulii neoplazici activează o serie de *gene oncogene* care *controlează mitoza celulelor mature*. La 95% din bolnavi este vorba de proliferarea *monoclonală*

Scanned with OKEN Scanner

a *limfocitelor B*. Proliferarea monoclonală este *demonstrată* și de faptul că aceste celule maligne *secretă imunoglobuline monoclonale* cu *un singur lanț lambda* sau *kappa*. De asemenea, la 40% din pacienți, celulele B prezintă *trisomie la nivelul cromozomului 12*.

Numai în 5% din LLC există *o proliferare monoclonală de limfocite T*. Această formă de *LLC cu celulele T* apare frecvent în *ataxia teleangiectazică*, boală cu multe deficite genetice. De asemenea LLC cu celule T este asociată și cu *translocații* de material genetic la *cromozomul 14*.

Mulți bolnavi cu LLC tip B au *hipogamaglobulinemie* și deficite în apărarea bacteriană prin producție scăzută de anticorpi și fac infecții repetate, pulmonare și urinare.

Tablou clinic

Este diametral opus LAL. *Aproape 25%* din bolnavi *sînt asimptomatici* și descoperiți întîmplător la examenul periodic cu ocazia unei *hemoleucograme* care arată o *leucocitoză cu limfocitoză de peste 40%*. Restul bolnavilor prezintă *adenomegalie* însoțită de *simptome generale de impregnație tumorală* : astenie, deficit ponderal și scăderea forței fizice. Pe acest fond fac *infecții intercurente* virale și bacteriene, mai ales pulmonare.

La examenul obiectiv se constată o *macropoliadenopatie simetrică generalizată*. Sînt prinse toate grupele ganglionare periferice. Uneori sînt prinse numai *2—3 grupe ganglionare* chiar în *mod asimetric*. *La palpare* ganglionii sînt *elastici, mobili și neaderenți*. Uneori cresc mult în volum și dau aspect hidos bolnavului (fig. 43). În asemenea situații trebuie să ne gîndim dacă LLC nu evoluează către o formă agresivă de LNH, fenomen de virare neoplazică descris de Richter.

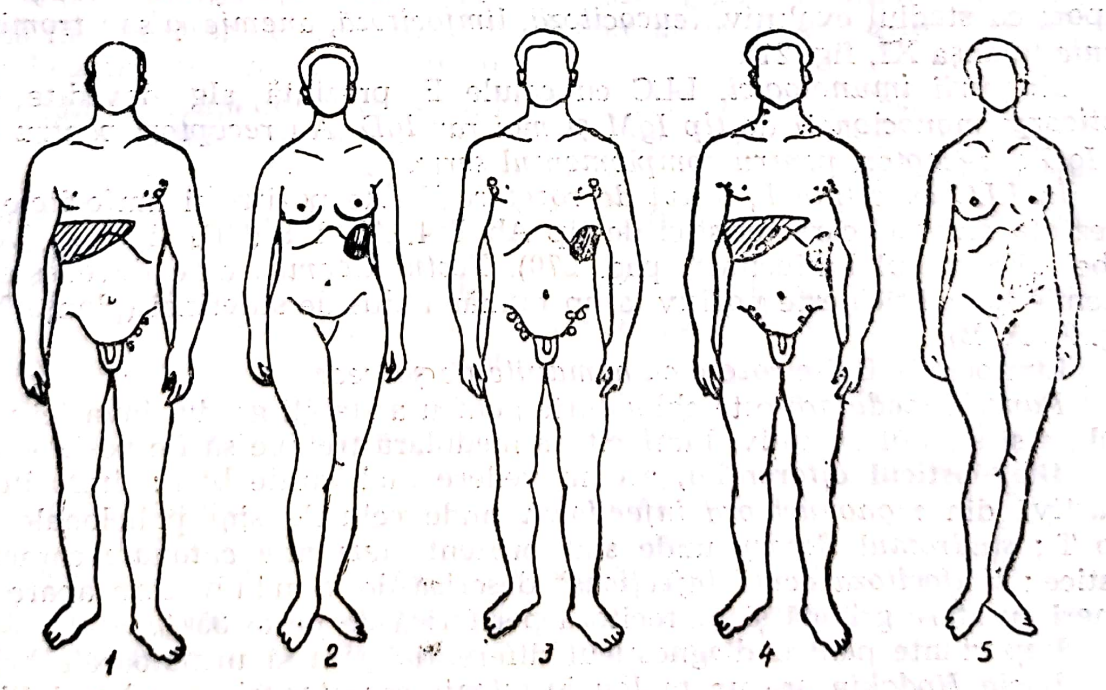


Fig. 43. Leucemie limfatică cronică :
1, 3, 4 — forme ganglionare și hepatosplenice ; 2, 5 — forme atipice splenomegalice (după R. Tănăsescu)

Hepatosplenomegalia de grad I se întîlnește la un număr mic de bolnavi, mai ales în *LLC cu celule T* care apare la bătrîni. Mărirea de volum a splinei și ficatului este caracteristică LGC. De notat că *în LLC cu celule T splenomegalia este gigantă și lipsește adenomegalia* (v. fig. 43).

S-au propus de către un grup internațional de studiu al LLC, *5 stadii evolutive* care au în vedere limfocitoza, anemia, trombopenia și adenomegalia :

Relația între : leucogramă, medulogramă — șansa de supraviețuire

Stadiu	Aspect clinic	Media de supraviețuire în ani
0 sau I	Limfocitoză medulară și/sau periferică	15
II	Limfocitoză plus adenomegalie	10
III	Limfocitoză plus adenomegalie și anemie	5
IV	Limfocitoză plus adenomegalie, anemie și trombopenie	3
V	Limfocitoză plus adenomegalie și/sau splenomegalie și trombopenie	1

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv. *Date hematologice :* hemoleucograma arată în raport cu stadiul evolutiv, *leucocitoză, limfocitoză, anemie* și/sau *trombopenie* (planșa XII, fig. 21).

Markerii imunologici. LLC cu celule B prezintă sIg dovedite cu *anticorpi monoclonali* de *tip IgM și mai rar IgD.* Au *receptori pentru Fc al IgG* și *receptori pentru complementul seric.*

În LLC cu celule T, testul de rozetare E este pozitiv și limfocitele T prezintă *markeri* caracteristici de tip Ab T 4, Ab T 8 (CD_4 și CD_8), (vezi tabel „Fenotipul limfocitar", pag. 270). *Testul Coombs* care dovedește o anemie hemolitică este pozitiv la un număr redus de suferinzi (planșa XI, fig. 22 A, B).

Limfocitele B fac *rozete cu hematiile de șoarece.*

Puncția medulară este obligatorie pentru a stabili gradul invaziei medulare și stadiul evolutiv. Limfocitoza medulară trebuie să fie peste 40%.

Diagnosticul diferențial, are în vedere mai multe boli : limfocitoza reactivă din *mononucleoza infecțioasă* unde celulele sînt policlonale de tip T ; *sindromul Sezary* unde sînt prezente *leziunile cutanate* caracteristice ; *limfocitoza acută infecțioasă* descrisă de Smith care apare la tineri cu stare gripală și limfocitoză periferică de peste 35%.

Importante pentru diagnosticul diferențial sînt și următoarele boli : *Boala Hodgkin* are un *tablou histologic caracteristic,* markerul fiind celula Reed. Clinic, bolnavul prezintă adenomegalie periferică sau viscerală cu simptome de tip A sau tip B.

Scanned with OKEN Scanner

LNH debutează cu o *adenopatie localizată asimetrică, dură, aderentă.* În forma visceralizată apare tabloul unei *stări septice* și cu manifestări *mediastino-pleuro-pulmonare* sau *hepatosplenomegalie.*

Leucemia cu celule păroase evoluează cu *citopenie* iar morfologic limfocitele au prelungiri citoplasmatice, iar citochimic conțin fosfataza acidă rezistentă la tartrat (TRAP).

Macroglobulinemia Waldenström este diferențiată pe aspectul celular al biopsiei medulare unde se constată o infiltrație limfocitară cu limfocite și plasmocite. Limfocitele secretă IgM anormale. Bolnavii prezintă fenomene *neurologice, fenomene Raynaud, crioglobuline* și uneori *proteină Bence Jones* în urină.

Limfoadenopatia angioimunoblastică este o boală cu potențial malign care apare după 60 ani. Se caracterizează prin *stare febrilă prelungită,* însoțită de *erupții cutanate, edem angioneurotic* și *hepatosplenomegalie.* Se poate asocia cu *sindromul Sjögren, tiroidita subacută, anemia Biermer* și *LED.* Hemograma arată leucocitoză cu neutrofilie și limfopenie, anemie și trombopenie. Se transformă în LNH imunoblastic.

Evoluție și prognostic

Șansa de supraviețuire scade o dată cu apariția *anemiei și trombopeniei.* Prognosticul în aceste cazuri este rezervat și de asemenea în forma care virează în LNH.

Tratament

Obiectivele tratamentului constau în *reducerea numărului de limfocite* și *a volumului ganglionar* și *splenic.* Nu se obțin remisiuni complete.

Mijloacele de tratament *sînt agenții alkilanți, Clorambucilul* și *Ciclofosfamida,* la care se adaugă *Prednisonul.* Noul agent folosit este *Deoxycoformicina,* un inhibitor al adenodezaminazei (enzimă limfocitară) care pare să fie aducător de speranțe. *Transfuziile de masă eritrocitară* și asocierea de *antibiotice* se aplică la nevoie.

Conduita terapeutică. În stadiile 0, I și II, bolnavul este asimptomatic, *nu necesită tratament* și va fi *dispensarizat* și *controlat hematologic la 3 luni. Se aplică tratamentul numai dacă măduva hematogenă este invadată cu peste 40% limfocite.* Deci, puncția medulară este obligatorie pentru diagnosticul stadial.

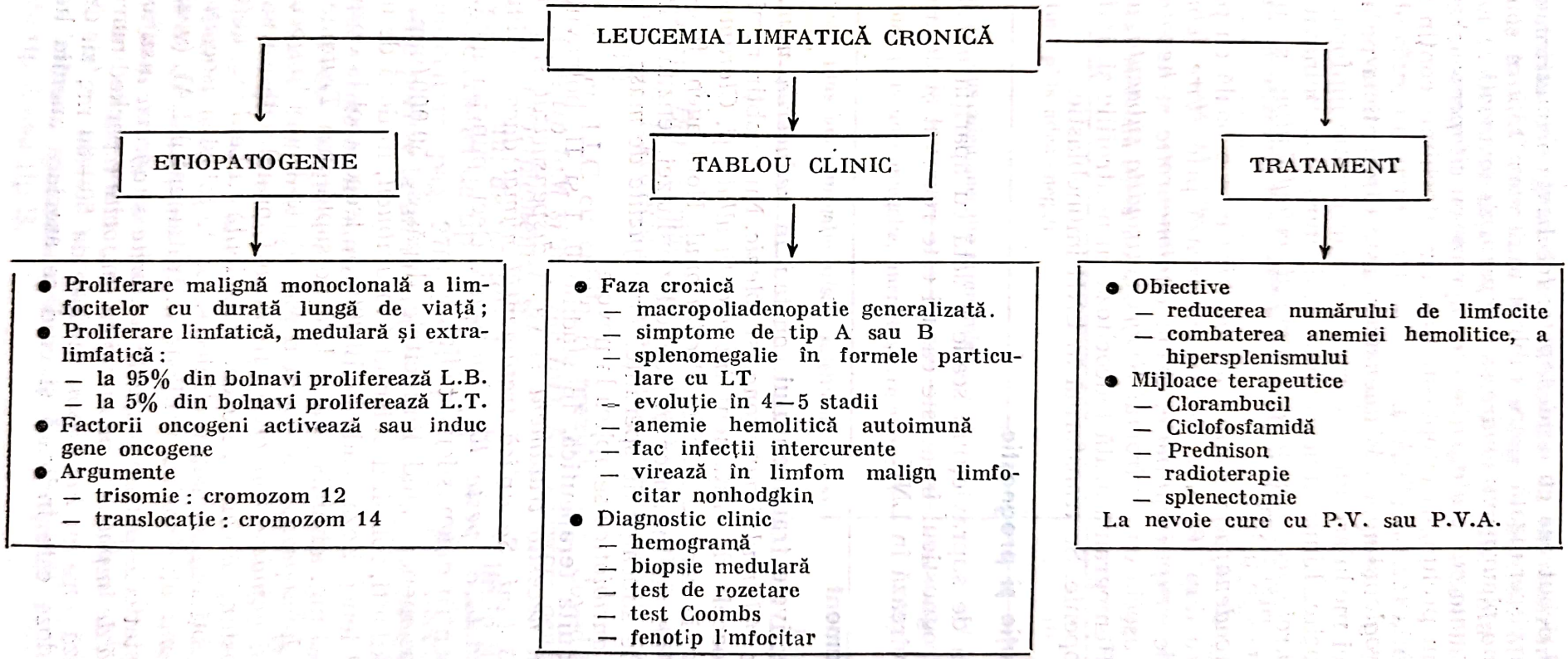
De asemenea, cînd limfocitele depășesc 50 000/mmc se recurge la agenți alkilanți, folosind obișnuit *Clorambucil,* în doză de 6—8—10 mg/zi, pînă cînd leucocitoza scade la 10 000. Se trece apoi la doza de întreținere de 2—4—6 mg. administrată o dată pe săptămînă. *Tratamentul se face sub controlul hemogramei.* Răspunsul este eficient cînd *limfocitele scad, trombocitele și hematocritul cresc.* În lipsa Clorambucilului se poate apela și la *Ciclofosfamidă* care are aceeași eficiență cu *Leukeranul (Clorambucilul).* Dacă nu obținem remisiuni clinice se poate folosi și *asociația P-V și P-V-A* după *scheme alternative,* utilizate în tratamentul LAL (vezi pag. 273).

Citostaticele pot avea *efecte nedorite* și *agrava insuficiența medulară provocată de împînzirea măduvei cu limfocite* („packed marrow"). De aceea se asociază cure cu *Prednison* în doze de 60—80 mg/zi. *Corticoterapia* în aceleași doze este indicată și cînd se asociază anemia hemolitică autoimună.

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 50

Leucemia limfatică cronică: noțiuni de etiopatogenie, tablou clinic, principii de tratament



Scanned with OKEN Scanner

Splenectomia este indicată la pacienții cu *hipersplenism, trombocitopenie* și *anemie hemolitică refractară la Prednison.*

Radioterapia locală poate fi aplicată în *adenomegaliile gigante,* rezistente la citostatice.

Hipogamaglobulinemia nu poate fi influențată prin injecții de gamaglobuline.

Rezultatele tratamentului actual : În stadiul II se pot obține supraviețuiri peste 10 ani, în stadiul III până la 5 ani iar în stadiul IV până la 2 ani. Rezultatele obținute se apreciază clinic și hematologic, remisiunile fiind clinice și hematologice.

LEUCEMIA CU CELULE PĂROASE

Definiție

Este un *neoplasm limfoid monoclonal* caracterizat prin *pancitopenie, splenomegalie* și *prezența limfocitelor păroase* (L.P.) *în măduva și sîngele periferic.*

Incidență și etiopatogenie

Boala se întîlnește *după 40 ani și predomină la bărbați.* În rîndul leucemiilor acute și cronice, este o *boală rară* reprezentînd 2% din totalul acestor boli. *Cauza* acestei leucemii este *necunoscută.* Are la bază o *proliferare neoplazică a limfocitelor B* care produc imunoglobuline monoclonale. A fost comunicat pînă acum un singur bolnav cu proliferarea limfocitelor T păroase la care s-a descoperit și virusul H.T.L. V. II.

Tablou clinic

Se întîlnesc rar pacienți asimptomatici (25%) descoperiți întîmplător cu ocazia unei hemograme de rutină care relevă citopenia și obligă la cercetare prin fenotipare și examen microscopic în contrast de fază.

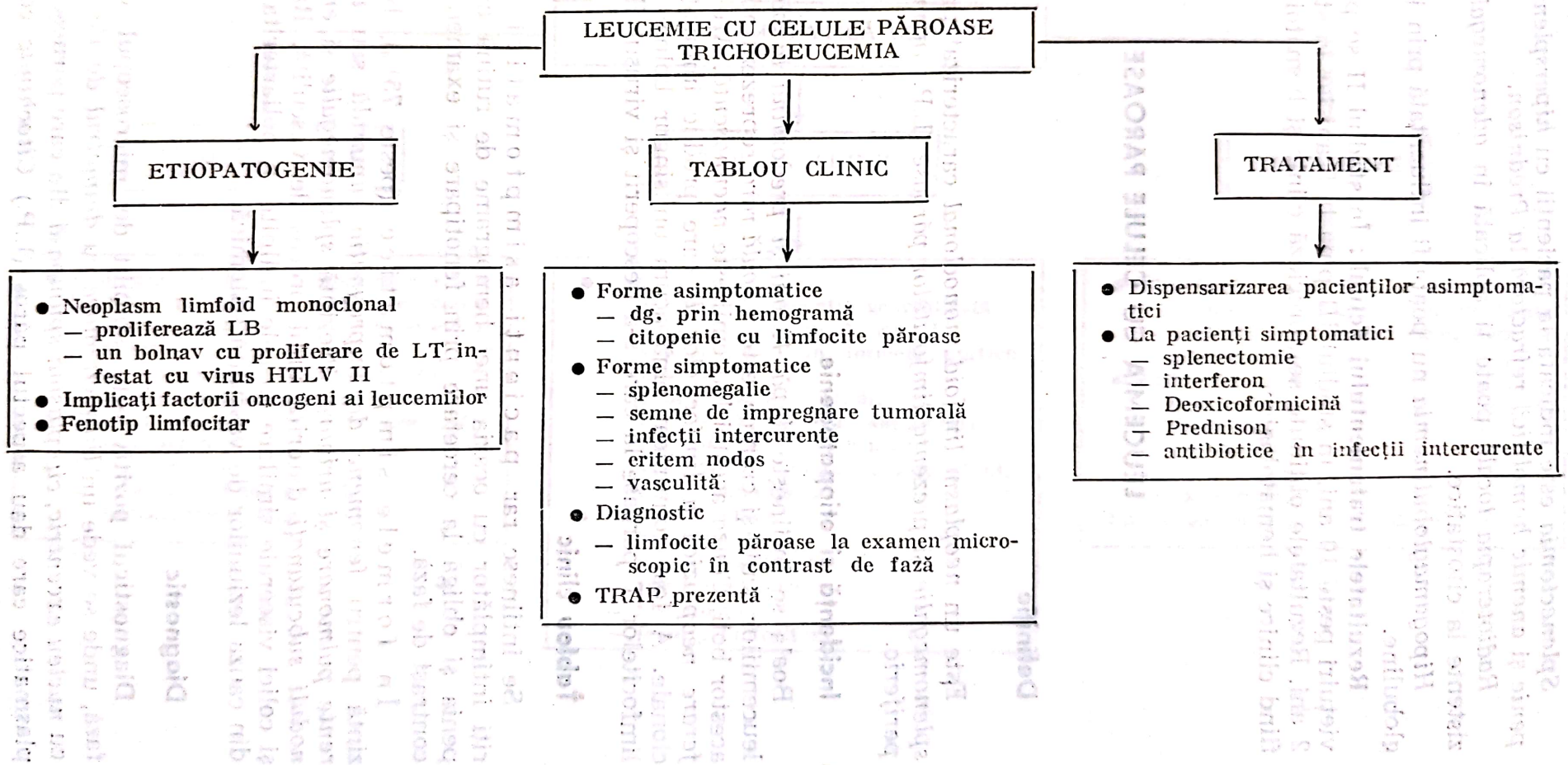
În formele simptomatice (peste 75%), bolnavii se prezintă pentru *fenomene de impregnație tumorală* sau *infecții intercurente pulmonare și urinare.* Prezintă *splenomegalie* și *eritem nodos* sau *noduli subcutanați* datorită unui proces de vasculită. Rar pot prezenta și colici viscerale similare cu cele întîlnite în poliarterita nodoasă (PAN) din cauza leziunilor de vasculită sistemică.

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv este stabilit de microscopul cu contrast de fază, unde se vede un *limfocit mare* cu *diametrul de 15—20 milimicroni,* cu *nucleu excentric, citoplasmă spumoasă* din care pornesc prelungiri citoplasmatice care dau aspectul păros (L.P.) *Citochimic* conține *fosfatază*

Scanned with OKEN Scanner

Leucemia cu celule păroase : noțiuni de etiopatogenie, tablou clinic, principii de tratament



Scanned with OKEN Scanner

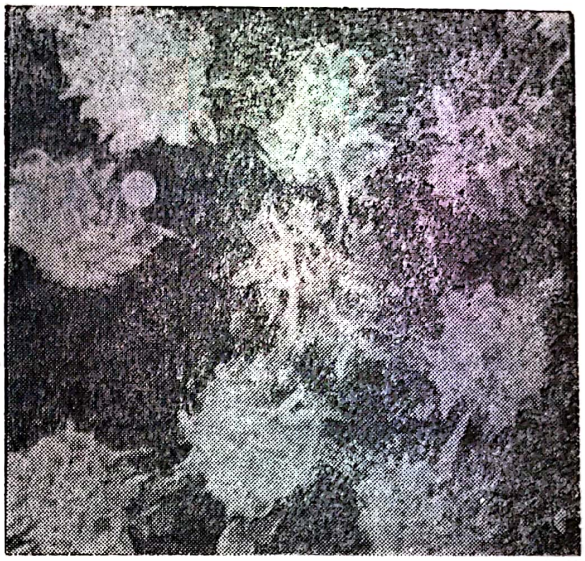


Fig. 44. Leucemie cu celule păroase. Aspect la puncția medulară (după Cecil Wingarden)

acidă, rezistentă la tartrat (TRAP). *Puncția de măduvă și splină* arată o infiltrație cu celule mononucleate, adică L.P. (fig. 44 și planșa XII, fig. 23)).

La **diagnosticul diferențial** se pretează LLC, LNH *cu celule T, leucemia acută* și *macroglobulinemia Waldenström.*

Tratament

Un sfert din bolnavi sînt *asimptomatici,* prezintă o *citopenie moderată,* bine tolerată și nu necesită tratament. *Trebuie dispensarizați* și *controlați clinic* și *hematologic la 3—6 luni.*

La pacienții simptomatici cu *splenomegalie evidentă,* tratamentul de elecție este *splenectomia* care ameliorează suferința la majoritatea bolnavilor. La cei *cu evoluție progresivă a bolii* și la care splenectomia este contraindicată, se recomandă tratament cu *alfa-interferon.* Se pare că tratamentul cu *Deoxicoformicine* dă rezultate bune la unii bolnavi. Notăm că unii autori au comunicat bune rezultate cu *litium* și *androgeni,* dacă acestea nu sînt experiențe „anecdotice". Aceleași rezultate „anecdotice" sînt comunicate, de un *endocrinolog,* în tratamentul hipertiroidiei.

Prednisonul în cure scurte influențează manifestările autoimune de tip vasculită. Terapia agresivă, citostatică poate fi încercată dacă măsurile terapeutice enunțate au eșuat (vezi LAL).

Pneumoniile bacteriene cu *pneumococi, Klebsiella, enterobacterii,* necesită asociere cu *Penicilină* sau *cefalosporină* cu *Gentamicină.*

Rezultatele terapeutice se apreciază *pe baza remisiunilor clinice* și *hematologice,* în funcție de durata și calitatea faptelor clinice și ameliorarea hematologică obținută.

Scanned with OKEN Scanner

MIELOMUL MULTIPLU (MM)

Definiție. MM este definit ca o *proliferare malignă și monoclonală a plasmocitelor*. Proliferarea clonală are loc în *măduva hematogenă* și mai rar *extramedular* și poate fi *solitară* sau *multiplă*. O serie de produși secretați de plasmocitele maligne — *proteina M, factorul FAO, crioglobuline și Ig anormale* — explică *simptomele clinice și manifestările paraclinice*.

Proteina M, Ig anormale și crioglobulinele duc la creșterea viscozității sangvine, la creșterea volemiei, la scăderea capacității de apărare și explică tendința la infecții, sîngerările repetate, manifestările cardiace și neurologice. *Factorul FAO* explică leziunile osoase (tendința la fracturi și tasarea vertebrelor). Prin mobilizarea Ca din oase se explică hipercalcemia, constipația și simptomele neurologice.

Incidență și prevalență

Este boala *vîrstei a treia* și incidența crește cu vîrsta. Boala este rară sub 40 ani și vîrsta medie la care apare este de *60 ani*. Raportul pe sexe este de 3/1 în favoarea bărbaților. Pe rase, *la negri este de două ori mai frecventă decît la albi*, fapt ce pledează pentru intervenția unor *factori genetici, ecologici și rasiali*.

Etiologie

Etiologia bolii este necunoscută. Se pare că *retrovirusurile C și radiațiile ionizante* ar fi *stimuli oncogeni* care ar putea activa genele *protooncogene prezente în celulele B*. Prin analogie cu M.M. murin produs de **retrovirusurile C,** se consideră că acestea intervin și în patogenia MM uman. Retrovirusurile C activează genele protooncogene inițiind proliferarea malignă și clonală a plasmocitelor. *Plasmocitele maligne secretă IgA și IgG monoclonale,* fapt care pledează pentru originea clonală a proliferării maligne. Incidența MM a crescut treptat la supraviețuitorii de la Hiroshima și Nagasaki, fapt ce pledează pentru rolul oncogen al **radiațiilor ionizante.**

Referitor la **predispoziția genetică** s-a constatat că bolnavii cu MM au un procent ridicat de *antigene HLA* B_5 în comparație cu martorii. Purtătorii acestor antigene au deficite în apărarea antitumorală.

Tablou clinic

Simptomele obișnuite, pe care le acuză „betegii", sînt manifestările *osoase și anemia*. Sînt întîlnite la 75% din cazuri, motiv pentru care clinicienii clasici au atribuit denumirea de *„anemia bătrînilor în baston"*.

Scanned with OKEN Scanner

Sînt numiți așa pentru că *sînt palizi* și au *greutate la mers*, din *cauza* **leziunilor osoase.** Într-adevăr bolnavii se plîng de *dureri osoase vertebrale*, de *nevralgii intercostale* sau *sciatice* și fac *fracturi spontane*. Plasmocitele aberante secretă FAO (factorul activator al osteoclastelor) care provoacă liza oaselor și mobilizarea Ca ducînd la *hipercalcemie*. Leziunile osoase pot fi dovedite cu ajutorul radiografiei, scintigrafiei osoase și T.C. (tomografie computerizată).

Liza oaselor late ale *cutiei craniene* determină zone mai moi și elastice sau apariția de *tumorete* care pot fi palpate. La nivelul coastelor apar *tumorete* sub forma *„mătăniilor costale"*. În cazul *tasării* (colapsul) *corpilor vertebrali* survin semne de compresie din partea *nervilor spinali*, traduse prin *nevralgii spinale rebele la tratamentul clasic* (vezi Vol. I, pag. 31).

Semne neurologice. Hipercalcemia provoacă stări de *letargie, depresie și confuzie mentală* apreciate eronat ca semne de ateroscleroză cerebrală. Din cauza hiperviscozității sangvine se accentuează simptomele nervoase și pot să apară tulburări de vedere și uneori semne de *insuficiență cardiacă congestivă*. Datorită hiperviscozității se reține apă, crește volemia scade viscozitatea sîngelui și se suprasolicită hemodinamic cordul. Prezența crioglobulinelor explică *fenomenele Raynaud*, care apar după expunere la frig.

Anemia *normocromă, normocitară* este prezentă la *peste 80% din bolnavi*. Este rezultatul unei *insuficiențe medulare* provocată prin secreția de către plasmocite a unor factori inhibitori ai hematopoiezei la care contribuie și invazia cu aceste celule a măduvei hematogene *(anemie mieloftizică). Hiperviscozitatea* are și efecte asupra *coagulării*.

Sîngerările sub formă de *epistaxis, echimoze, purpură*, pot să domine scena clinică. Se datoresc mai ales *alterării calitative a trombocitelor, inhibării factorilor de coagulare* (I, II, V, VII și VIII) de către *proteina M (mielomatoasă)*.

Infecțiile intercurente. Din cauza *deficitelor pe linia imunității umorale*, bolnavii fac pneumonii repetate cu streptococi, *Klebsiella* și *Coli*, precum și infecții virale (herpes, Zona zoster). Sensibilitatea față de infecții se datorește atît producției cît și distrugerii crescute de gamaglobuline anormale (patologice).

S-a constatat că atît *migrarea* cît și *puterea fagocitară a granulocitelor*, sînt scăzute. Limfocitele T sînt normale, dar nu pot coopera în procesul de apărare cu limfocitele B și plasmocitele maligne și astfel apare și un deficit al imunității celulare. În sîngele periferic, *limfocitele T 4* (CD_4) sînt scăzute iar *T 8* (CD_8) crescute.

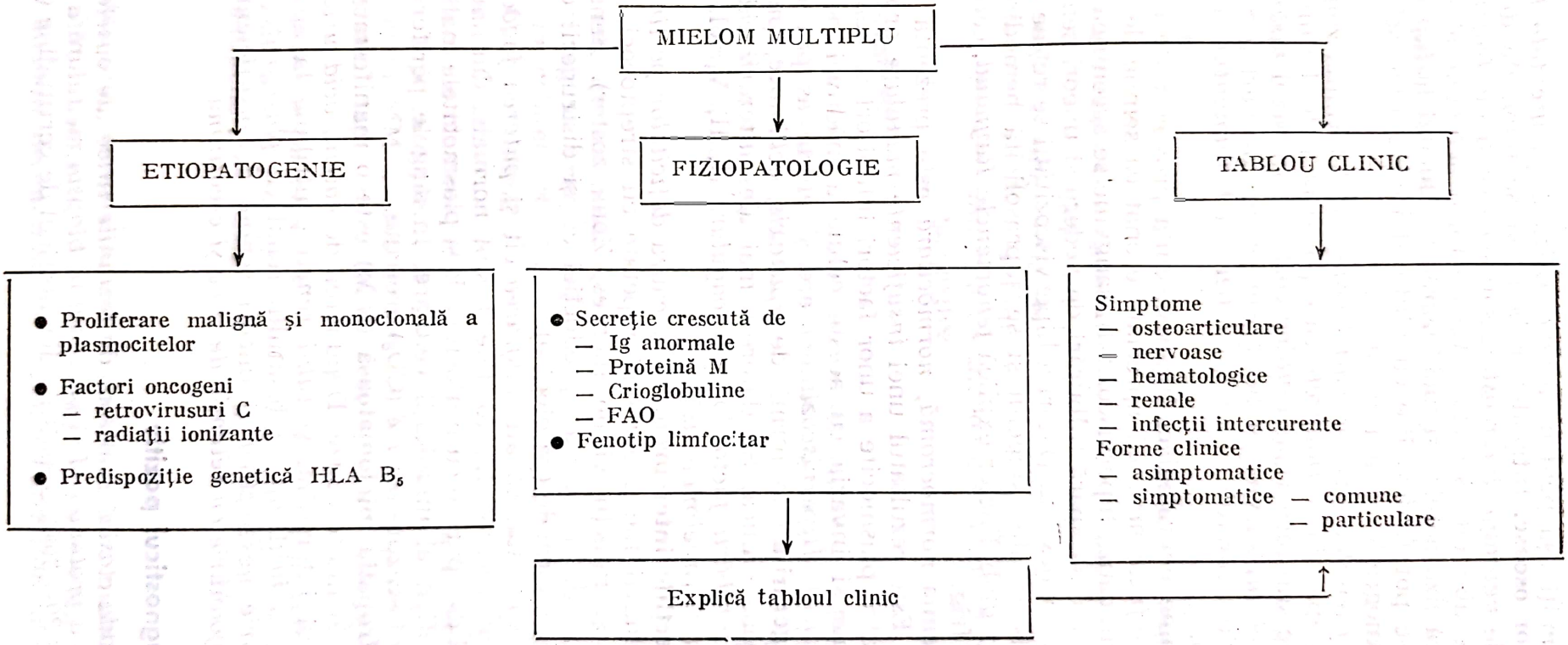
Nefropatia mielomatoasă (N M) este o manifestare mai rară a M M și are mai multe cauze. Depunerea de *calciu, acid uric, material amiloid* în țesutul interstițial și *tubii renali* contribuie la apariția NM. Uneori există și o *infiltrație* a țesutului renal cu *plasmocite*. Bolnavii prezintă *proteinurie neselectivă* și uneori *semne de insuficiență renală*, traduse prin *oligoanurie cu retenție de uree și creatinină*.

Diagnosticul pozitiv

Triada clasică realizată de *leziunile litice ale oaselor, prezența în ser și urină a proteinei M* și *prezența în biopsia medulară a unei plasmocitoze de peste 20—30%* constituie diagnosticul de certitudine (planșa XII, fig. 24 și 25).

Scanned with OKEN Scanner

Mielom multiplu : noțiuni de etiopatogenie, și fiziopatologie, tablou clinic



Scanned with OKEN Scanner

Sînt necesare *grafii de oase late* și *scurte* care descoperă *leziunile litice*. *T.C.* este necesară la pacienții cu dureri osteoarticulare și absența leziunilor litice pe radiografiile osoase.

Electroforeza serică arată prezența proteinei M. *Electroforeza urinară* descoperă de asemenea proteina M.

Imunoelectroforeza și imunofixarea descoperă *Ig monoclonale*, care posedă fie lanțuri grele de tip alfa, gama, miu sau delta, fie lanțuri ușoare kapa sau lambda. Aproximativ 60% sînt IgG, 25% IgA, 1% IgD care posedă lanțuri grele și numai 20% din aceste Ig anormale au lanțuri ușoare. Aceste Ig sînt prezente în sînge și se elimină prin urină. *Crioglobulinele* sînt crescute cantitativ și împreună cu cantitatea mare de Ig anormale determină creșterea viscozității sîngelui. Din cauza viscozității are loc o retenție de apă, crește volemia și respectiv pre- și postsarcina. Așa se explică insuficiența cardiacă. *Hiperviscozitatea* are efecte și asupra *coagulării* așa cum s-a arătat mai sus determinînd totodată și scăderea vitezei de circulație a sîngelui.

Analiza urinii. Acidul sulfosalicilic detectează în urină albumine, globuline, proteina Bence-Jones (B.J.), polipeptide și proteaze. Reacții fals pozitive pot da Penicilina, metaboliți ai Tolbutamidei și produșii iodați de contrast. Confirmarea proteinei B.J. se face prin electroforeză și imunofixare.

Ureea, acidul uric au valori normale sau ridicate. *Calcemia* depășește 10 mg%, iar *fosfataza alcalină serică* este normală.

Formele clinice particulare

Sînt condiționate de localizarea sau generalizarea procesului proliferativ și se descriu forme asimptomatice și simptomatice :

A. **Forma asimptomatică.** Se traduce prin absența semnelor clinice caracteristice : dureri osoase, infecții, sîngerări sau semne neurologice. Acești bolnavi sînt *descoperiți întîmplător* prin electroforeză care arată o creștere de peste 36% a gamaglobulinelor. Puncția medulară arată peste 20% plasmocite anormale și electroforeză arată peste 3 g nivelul Ig serice anormale.

B. **Forma osteosclerotică.** Bolnavii prezintă semne alarmante de *polineuropatie* prevalent motorie cu viteză scăzută de conducere în nervii motori și nivel crescut de proteine în LCR. Ajută la diagnostic *hepatosplenomegalia, hiperpigmentația, hipertricoza, degetele hipocratice, atrofia testiculelor și impotența sexuală*. Grafia oaselor arată leziuni de *osteoscleroză* combinată cu leziuni litice.

C. **MM solitar** se caracterizează printr-o *singură leziune litică osoasă* cînd biopsia stabilește diagnosticul. Nu există plasmocitoză medulară și prezența proteinei M în sînge și urină.

D. **MM nesecretor.** Aproape 1% din bolnavii cu simptome sugestive nu prezintă proteina M în sînge și urină. Proteina M poate fi identificată în plasmocitul patologic prin *tehnici speciale de imunofluorescență, imunofixare și decelare a imunoperoxidazelor.*

E. **MM generalizat** sau *leucemia cu plasmocite*, reprezintă de obicei stadiul final al MM și mai rar o modalitate de debut. Elementul caracteristic este *prezența în sîngele periferic a unui procent ridicat de plasmocite, peste 20%.*

Scanned with OKEN Scanner

F. **MM extramedular.** Dezvoltarea tumorii cu plasmocite are loc în *tractul respirator superior, în sinurile nazale, în faringe și laringe* (localizare rino-faringo-laringiană, așa numitul debut ORL), pretind la diagnostic diferențial cu granulomatoza Wegener.

Evoluție, complicații, prognostic

Stadii evolutive. Pe datele oferite de valoarea hemoglobinei, calciului seric, proteinei M și leziunilor litice osoase, s-au stabilit de Durie și Salmon, 3 stadii (vezi caseta : Stadializarea MM).

Prognosticul este rezervat în stadiul III și formele generalizate cînd șansa de supraviețuire este mult redusă.

Complicațiile sînt *acute și cronice*. Cele *acute* sînt infecțiile bronhopulmonare și urinare. Se adaugă hemoragii, C.I.D., nefropatia mielomatoasă și leucemia plasmocitară care reprezintă cauze de deces. De asemenea pot apare fracturi osoase provocate de traumatisme minime. Cele *cronice* sînt anemia, trombopenia provocate de insuficiența medulară prin mieloftizie.

Diagnosticul diferențial

MM trebuie deosebit de gamapatiile monoclonale întîlnite în LH, LL, LLC, boala Waldenström, gamapatii monoclonale nesemnificative (GMN) și amiloidoza primară. *Electroforeza, imunoelectroforeza, imunodifuzia* și *tehnica imunoperoxidazei,* permit *identificarea lanțurilor grele gama* din limfoame, LLC și a *lanțurilor ușoare Kappa* din macroglobulinemia Waldenström.

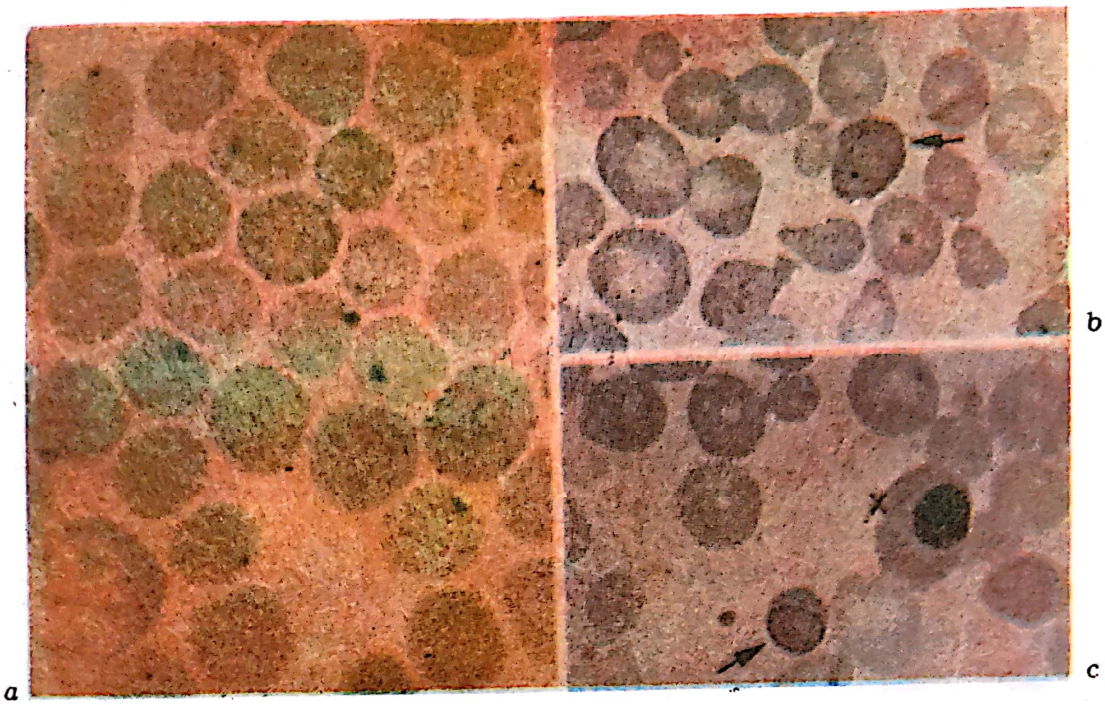
În gamapatiile mediteraneene care evoluează cu fenomene de malabsorbție severă, se descoperă *lanțuri grele de tip alfa.*

Stadializarea MM

Stadiul	Criterii	Nr. de plasmocite	Supraviețuirea în luni
I A	Hb > 10 g% Ca < 12 mg% Leziuni solitare osoase Proteina M în ser ⩽ 4 g‰ Proteinurie B.J. ⩽ 4 g/zi Creatinină < 2 mg%	$0{,}6 \times 10^{12}$	60
II A II B	Valori intermediare ale acestor parametrii din stadiul I și II Creatinină în stadiul B ⩾ 2mg %	$0{,}7 - 1 \times 10^{12}$	50
III A III B	Hb < 8 g% Ca > 12 mg% Creatinină ⩾ 2 mg% Leziuni litice avansate Proteina M serică ⩾ 6 g‰ Proteinurie B.J. ⩾ 12 g/zi	$1{,}2 \times 10^{12}$	15—30

De menționat că în raport cu valoarea creatininei serice fiecare stadiu este de tip A cînd valoarea creatininei este sub 2 mg % și de tip B cînd valoarea creatininei serice este peste 2 mg %. Tipul B se întîlnește mai ales în stadiile II și III.

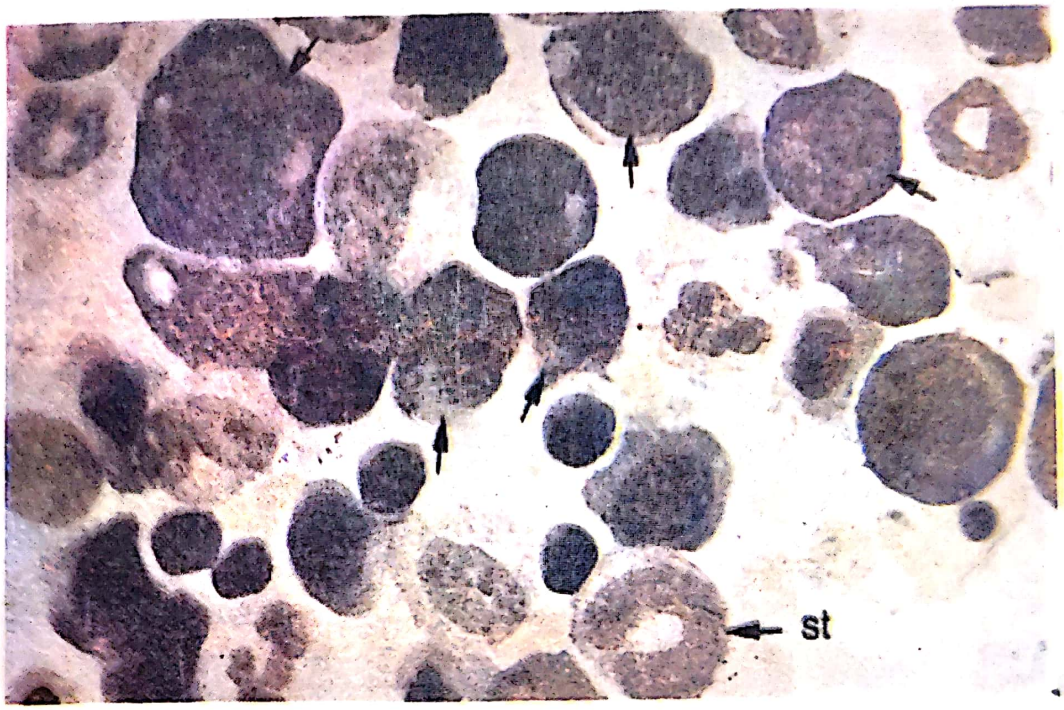
Scanned with OKEN Scanner



Planșa I. Fig. 1. *a* — Corpusculi Heinz ; *b*, *c* — Inele Cabot (după H. Theml — 1985)

Fig. 2. Anemie megaloblastică : — aspectul frotiului sanguin ; — megalocite ; — neutrofile gigante hipersegmentare (după H. Theml — 1985)

Scanned with OKEN Scanner



Planșa II. Fig. 3. Anemie megaloblastică ; — aspectul măduvei hematogene (după H. Theml — 1985)

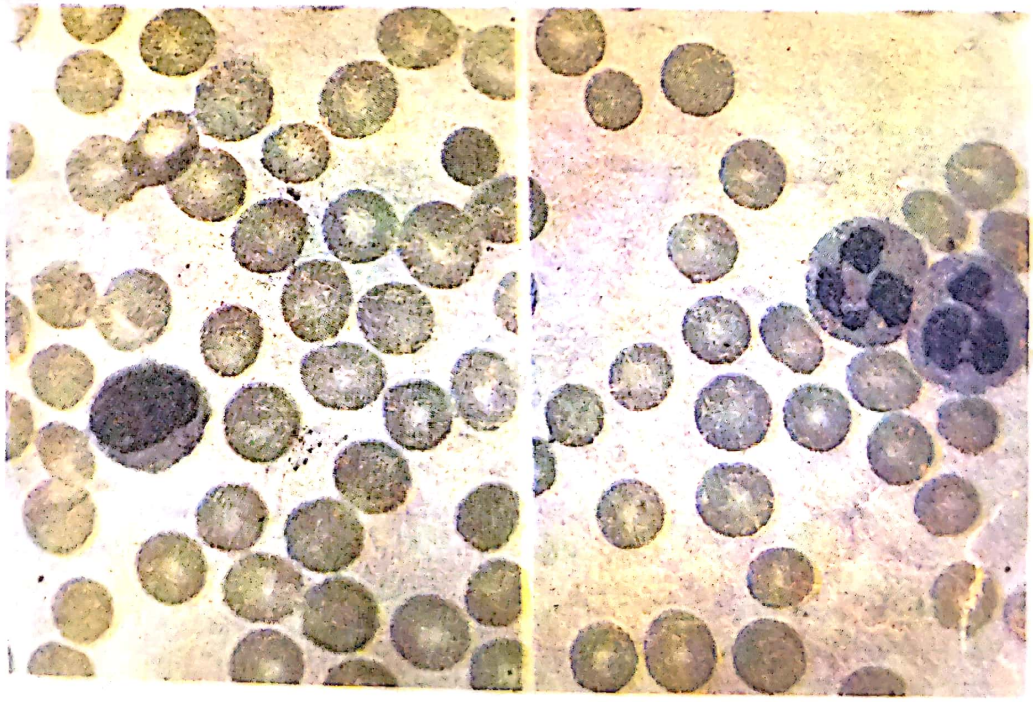
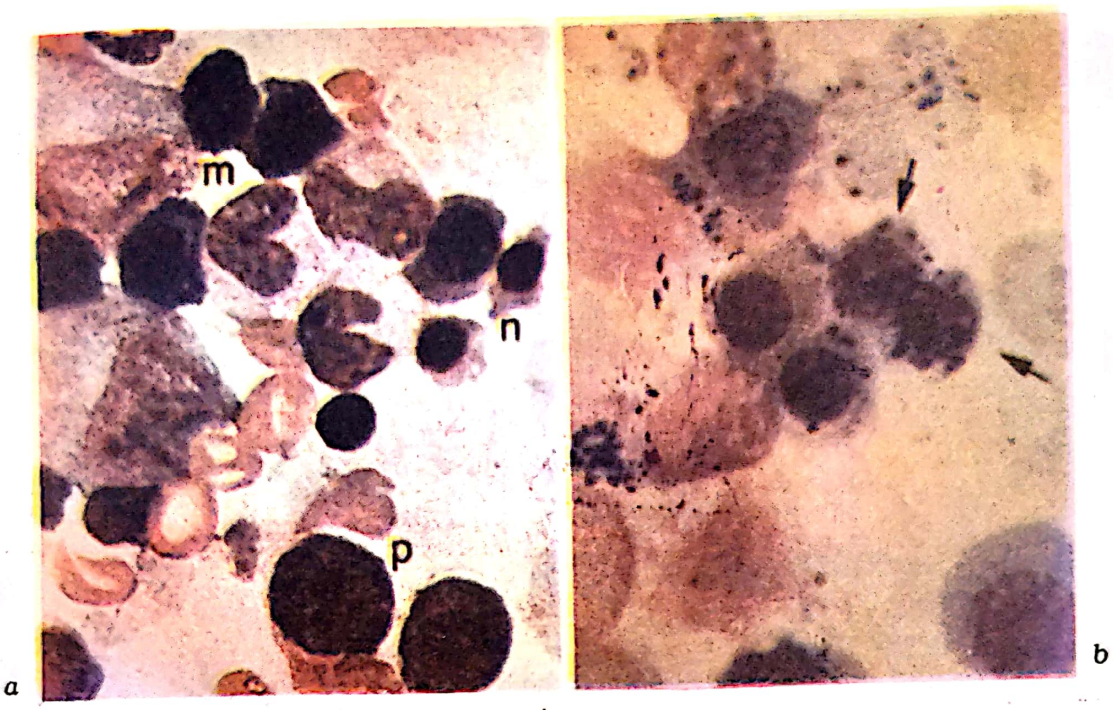


Fig. 4. Anemie microsferocitară :
a— anulocite ; un limfocit mare ; b — anulocite în comparație cu diametrul neutrofilelor

Scanned with OKEN Scanner



Planșa III. Fig. 5. Anemie sideroacrestică :
a. m — macroblaști ; n — normoblaști ; p — proeritroblaști gr. III ;
b. sideroblaști gr. III — colorație cu albastru de Prusia (după H. Theml — 1985).

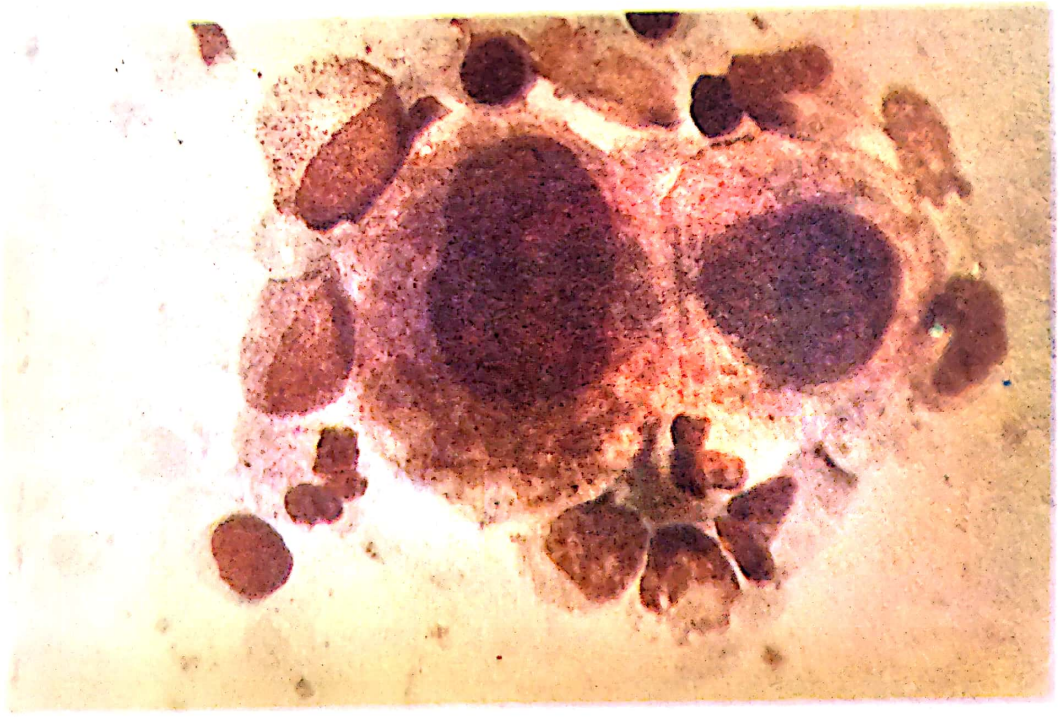


Fig. 6. Purpură trombopenică — aspectul măduvei hematogene — megacariocite gigante cu citoplasmă abundentă sugerînd o distrugere marcată în periferie a trombocitelor (după H. Theml — 1985)

Scanned with OKEN Scanner

Planșa IV. Fig. 7. Leucemie granulocitară cronică în criză blastică — aspectul frotiului din sînge periferic (după H. Theml — 1985)

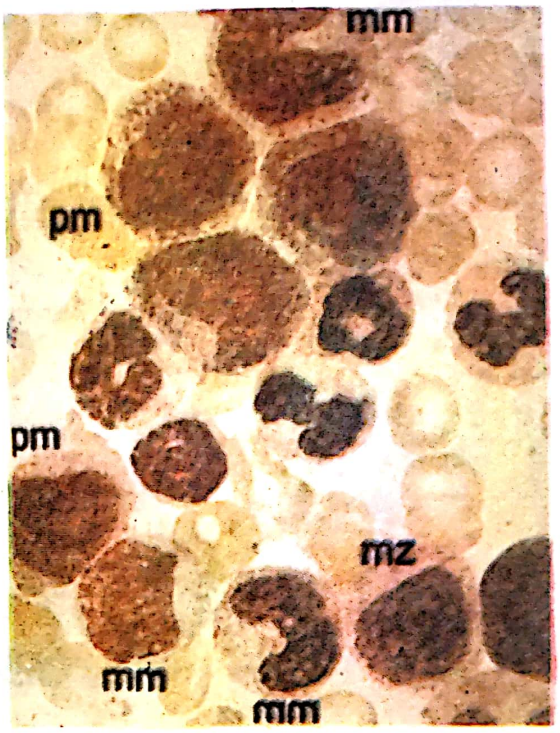


Fig. 8. Leucemie granulocitară cronică — aspectul măduvei hematogene ; pm — promielocit, mc — mielocit, mm — metamielocit (după H. Theml — 1985)

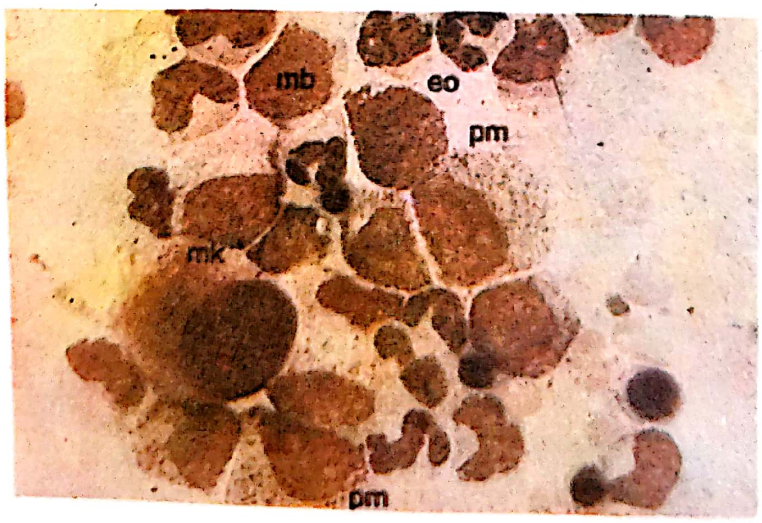
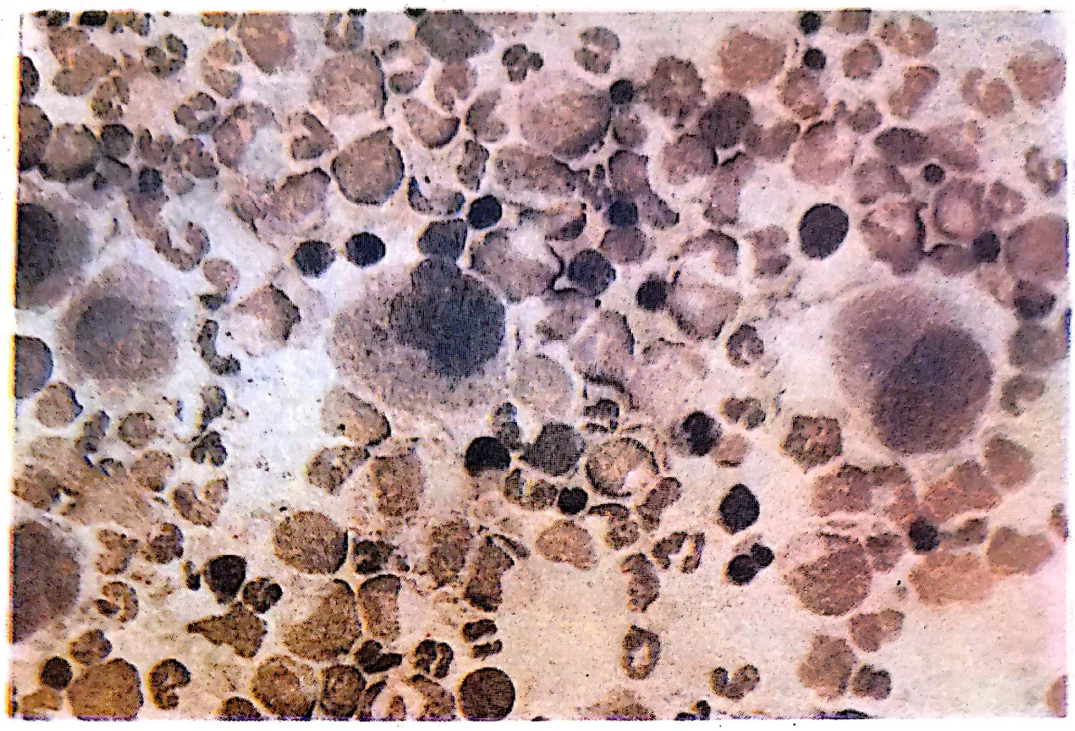


Fig. 9. Leucemie granulocitară cronică — aspectul măduvei hematogene : mb — mieloblast ; eo — eozinofil imatur ; mk — megakariocit ; pm — promielocit (după H. Theml — 1985)

Scanned with OKEN Scanner



Planșa V. Fig. 10. Leucemie granulocitară cronică — biopsie medulară (după H. Theml — 1985)

Fig. 11. A — Leucemie acută limfoblastică — frotiu din sîngele periferic (după H. Theml — 1985)

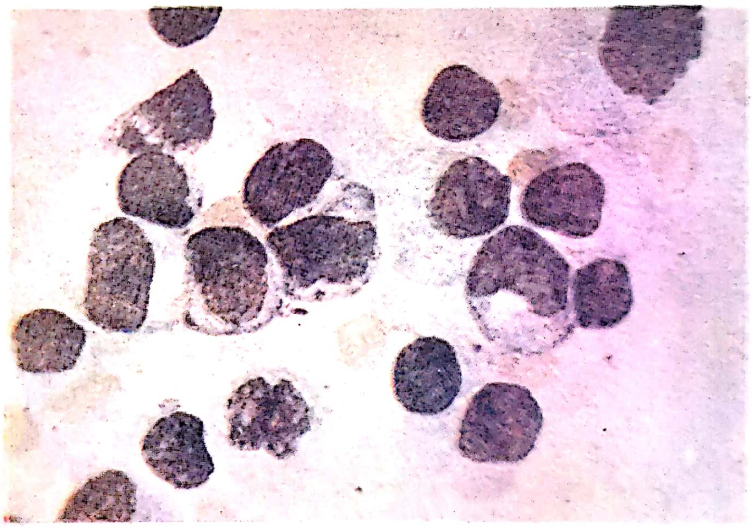
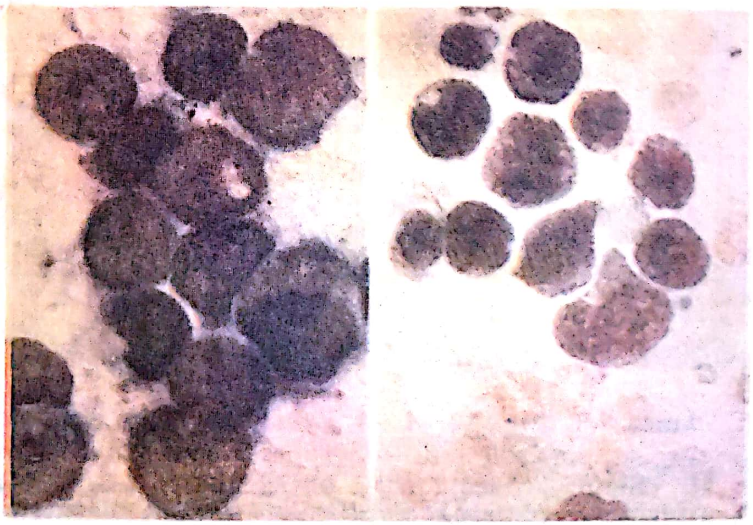
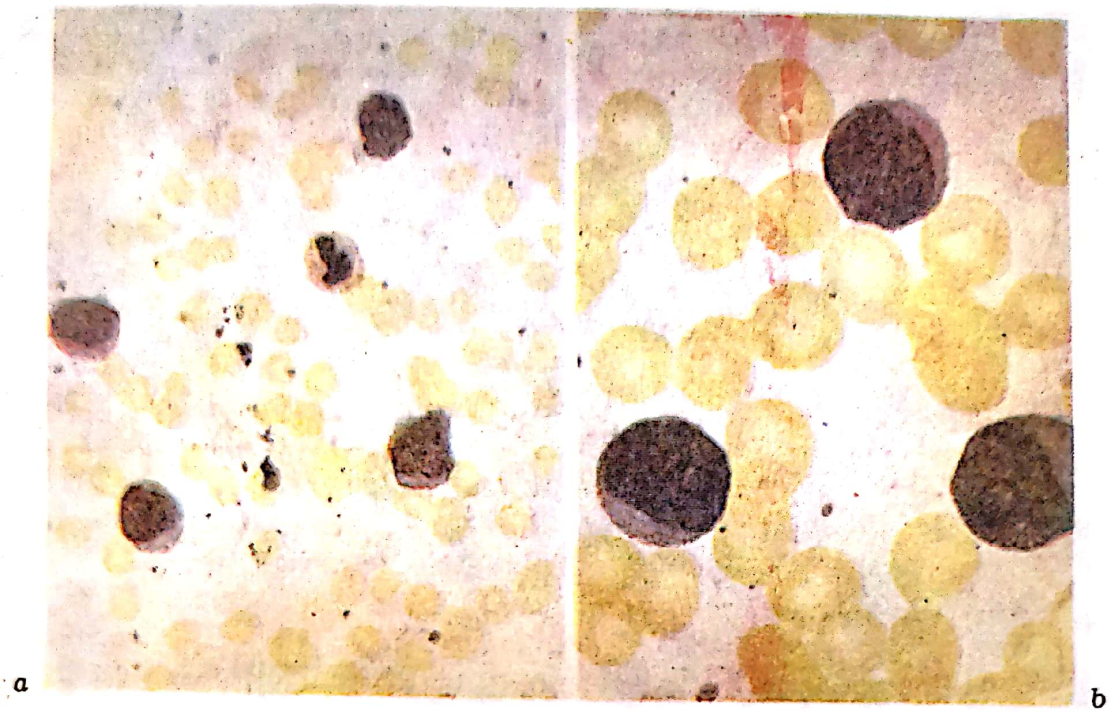


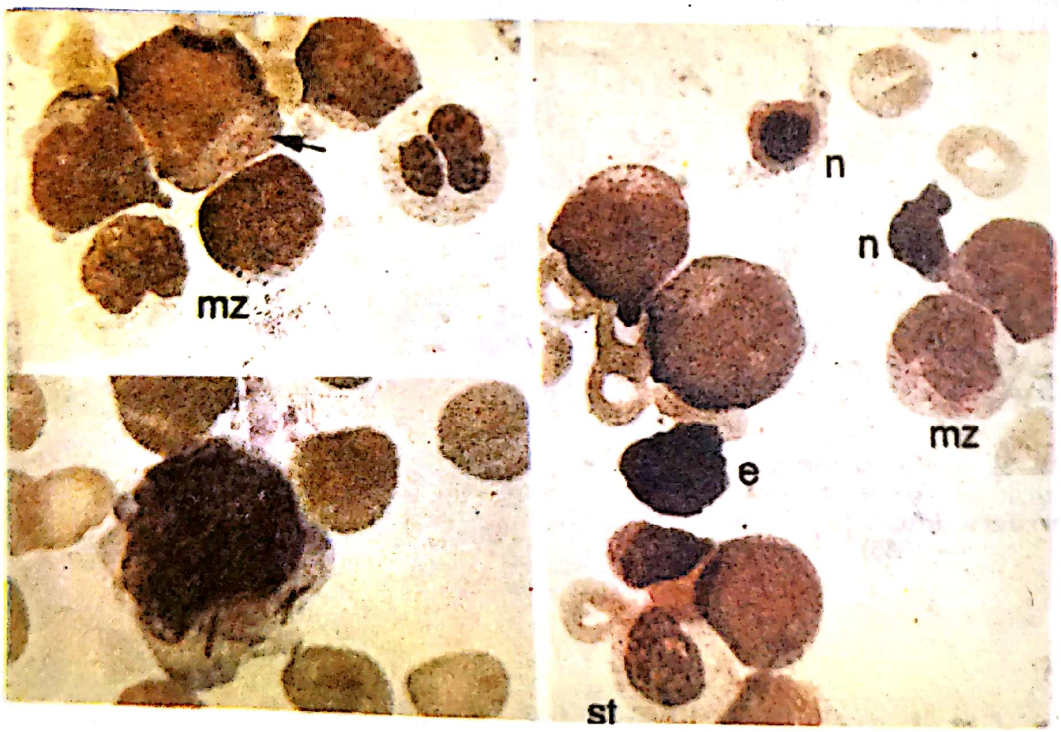
Fig. 11. B — Leucemie limfoblastică — frotiu din sîngele periferic (după H. Theml — 1985)



Scanned with OKEN Scanner



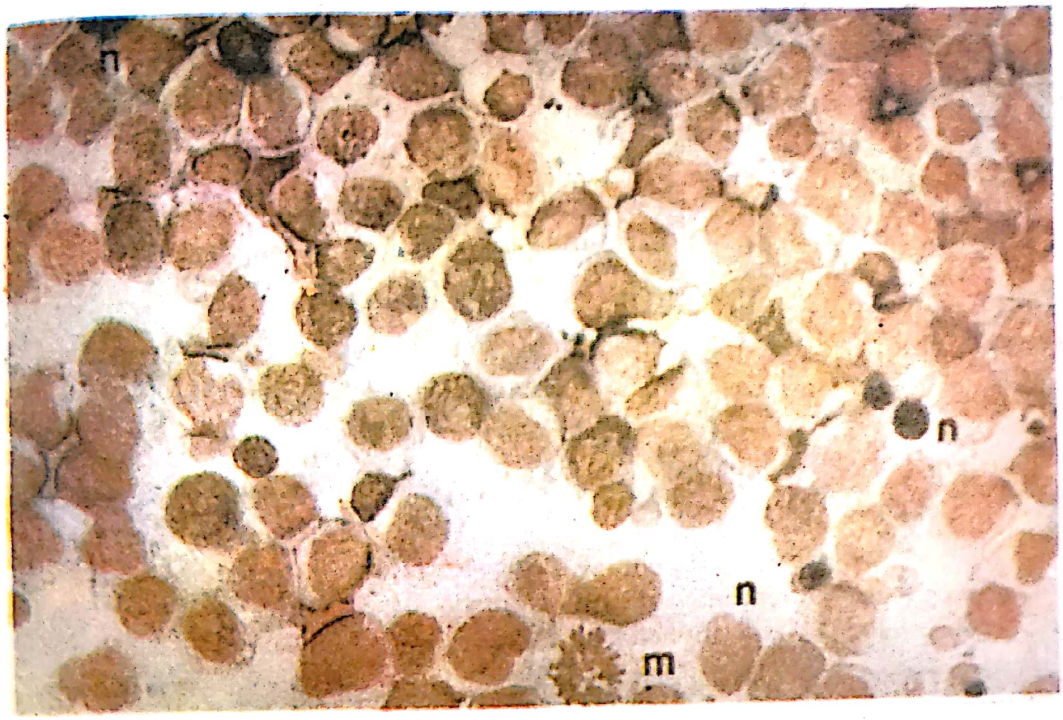
A



B

Planșa VI. Fig. 12. *A* — Leucemie acută mieloidă — aspectul frotiului din sîngele periferic : a — vedere de ansamblu ; b — trei mieloblaști (după H. Theml — 1985) ; *B* — Leucemie acută mieloidă — frotiu din sîngele periferic. Se remarcă corpi Auer intracitoplasmatici .după H. Theml — 1985)

Scanned with OKEN Scanner



Planșa VII. Fig. 13. Leucemie acută — aspectul măduvei hematogene (după H. Theml — 1985)

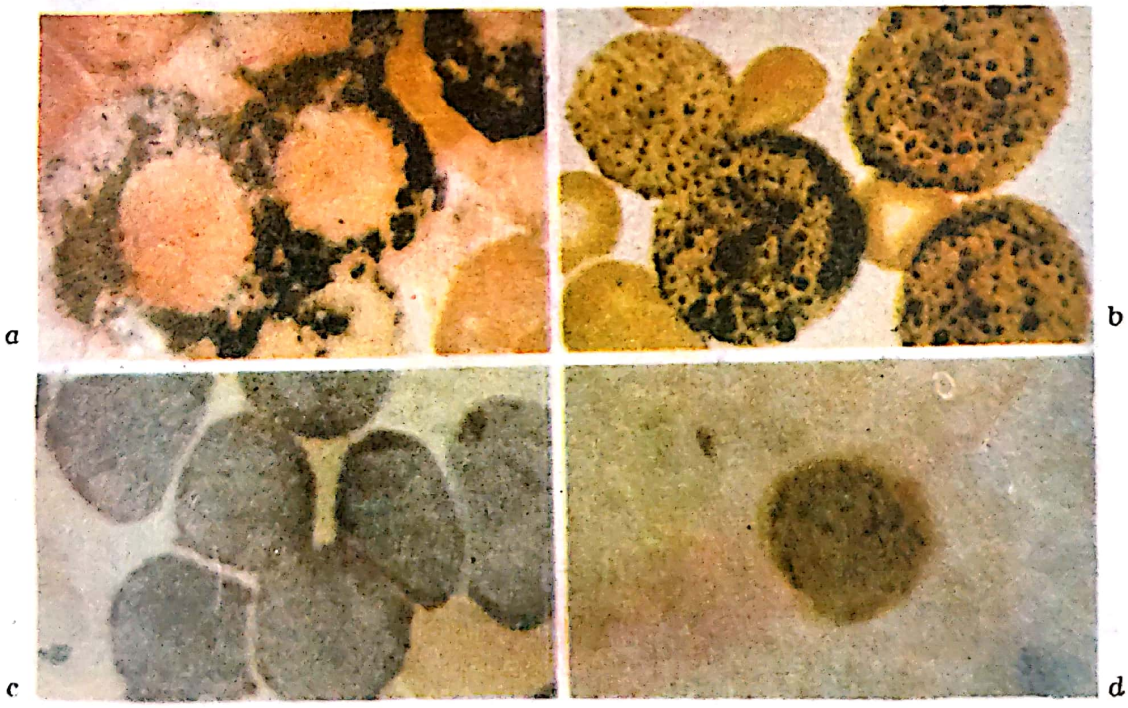
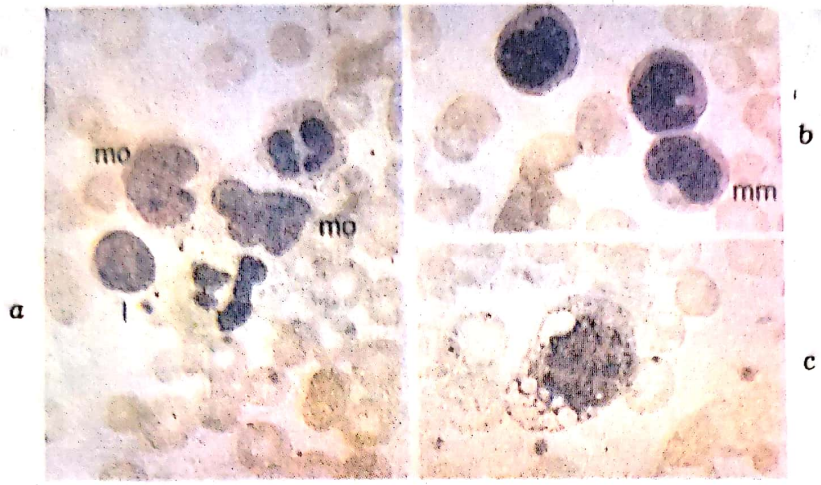


Fig. 14. Reacții citochimice în leucemiile acute :
a — reacția peroxidazelor ; *b* — reacția PAS ; *c* — reacția esterazelor ; *d* — reacția fosfatazei acide

Scanned with OKEN Scanner



Planșa VIII. Fig. 15. Leucocitoză reacțională :
a — monocitoză reacțională ; m_0 — monocite . *l* — limfocite ; *b* — mm — metamielocite ; c — monocit cu fagozom i(după H. Theml — 1985)

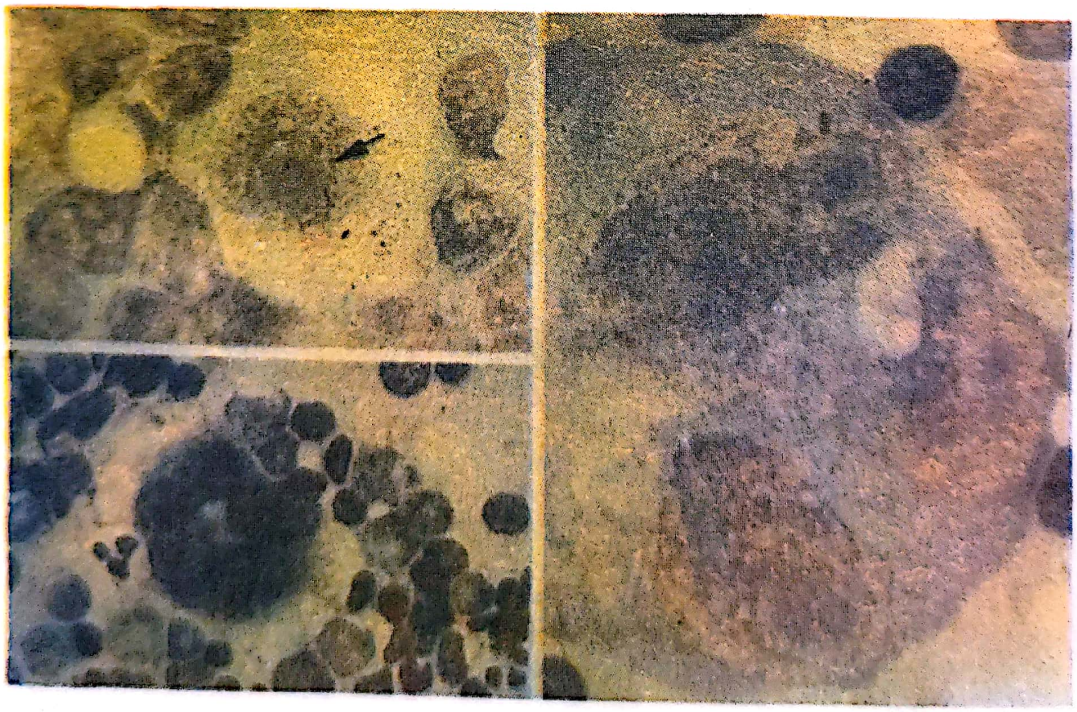
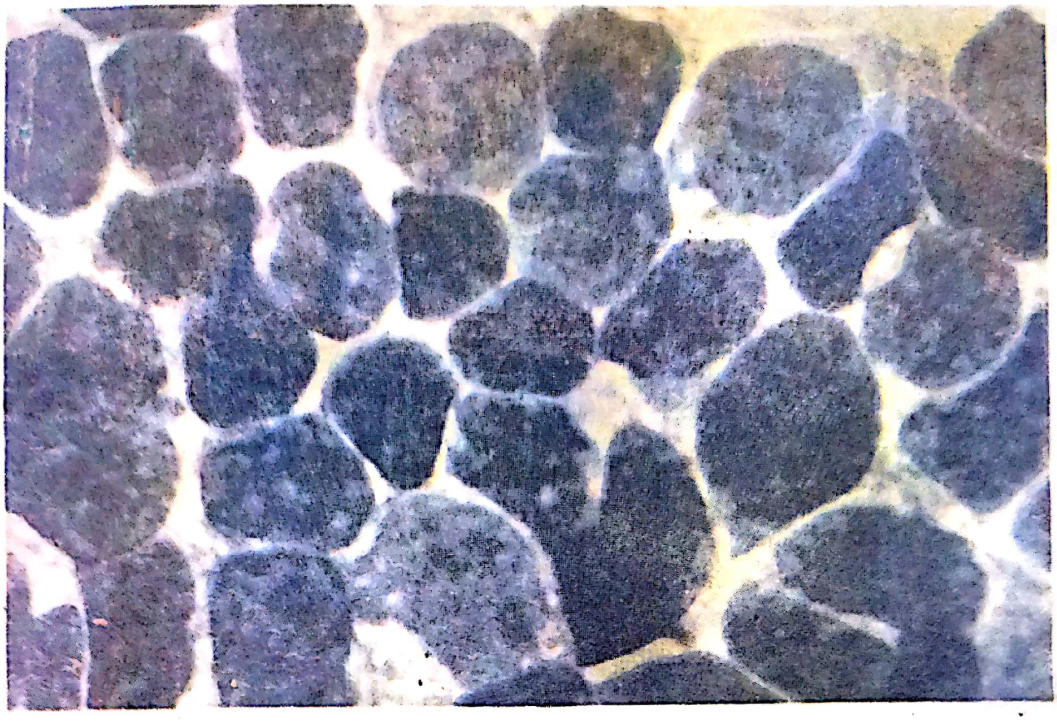
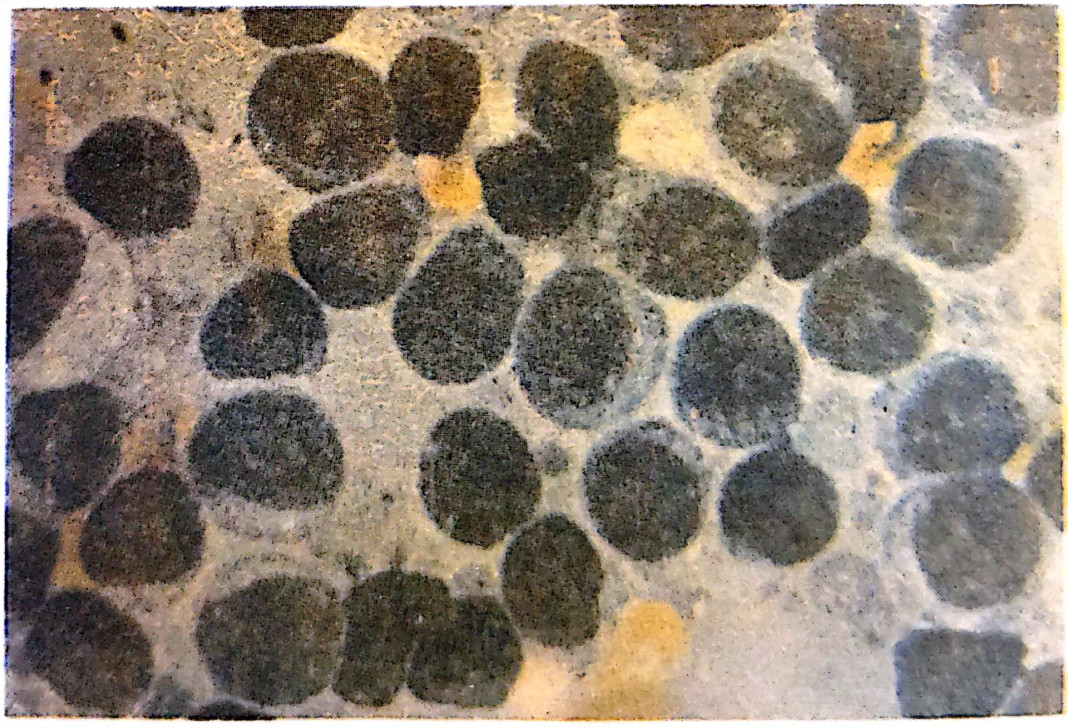


Fig. 16. Limfom Hodgkin — aspect hematologic după biopsie ganglionară. Se remarcă celule Reed-Sternberg (după H. Theml — 1985)

Scanned with OKEN Scanner



A



B

Planșa IX. Fig. 17. A, B — Limfom non-hodgkin — aspect histologic al foliculului limfoid (după H. Theml — 1985)

Scanned with OKEN Scanner

Planșa X. Fig. 18. Limfom non-hodgkin de tip limfoblastic — imunoblaști (după H. Theml — 1985)

Fig. 19. Limfom non-hodgkin cu limfocite clivate și prezența unui trombocit gigant (după H. Theml — 1985)

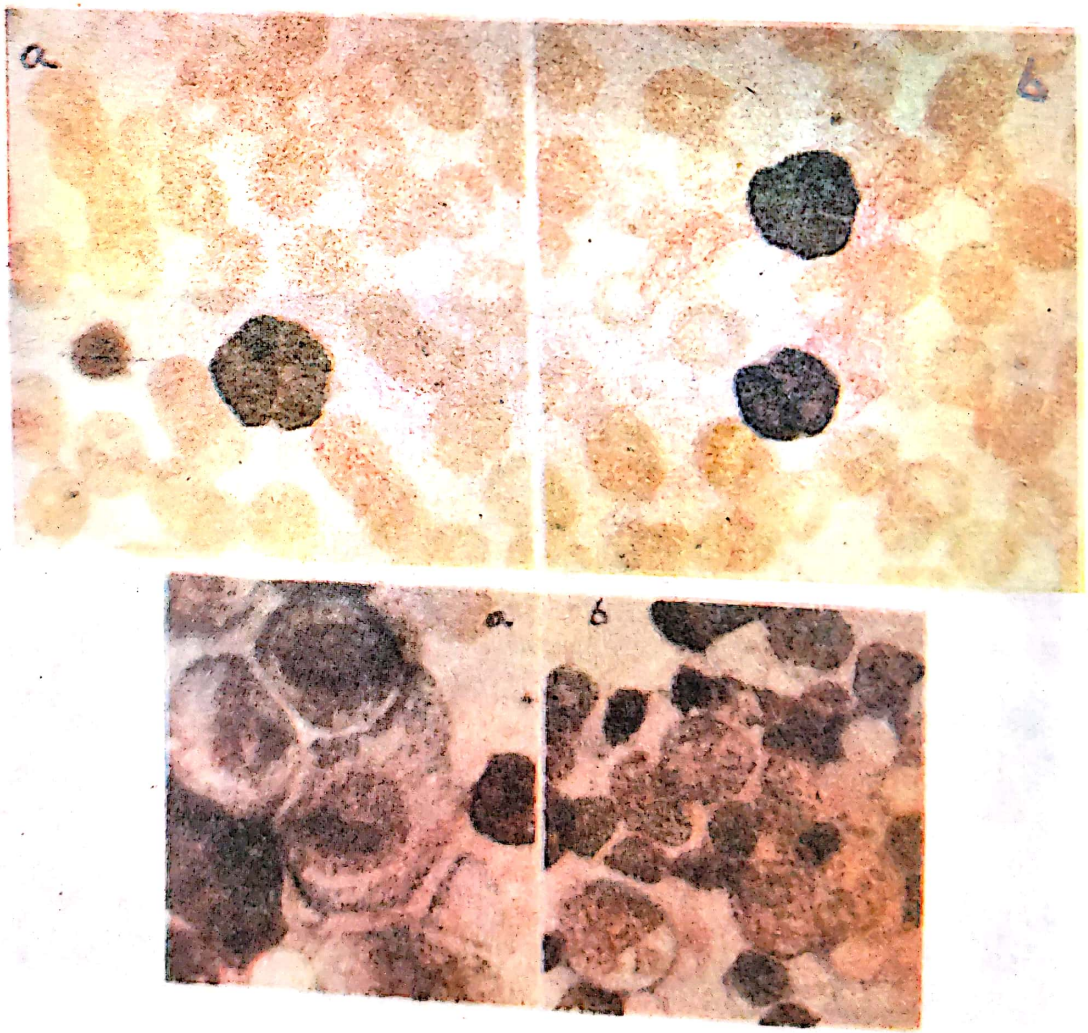
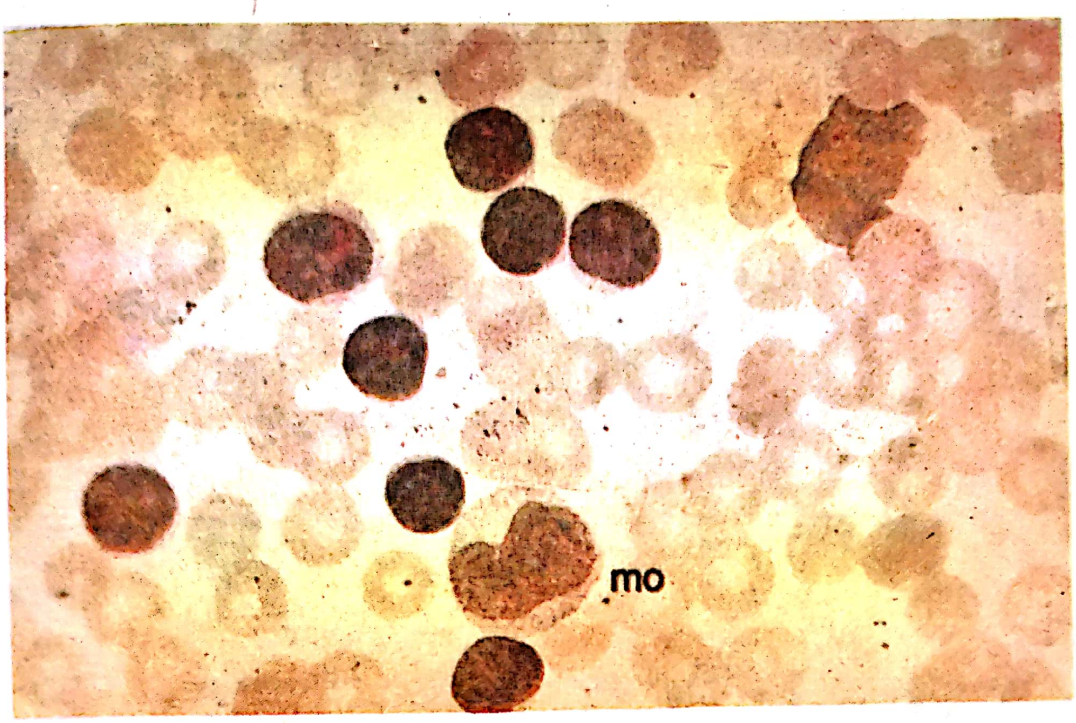


Fig. 20. Citologie ganglionară. Limfom non-hodgkin gigantocelular : *a* — celule de tip imunoblastic ; b — celule cu caracter limfoblastic

Scanned with OKEN Scanner



Planșa XI. Fig. 21. Leucemie limfatică cronică — aspectul frotiului din sîngele periferic (după H. Theml — 1985)

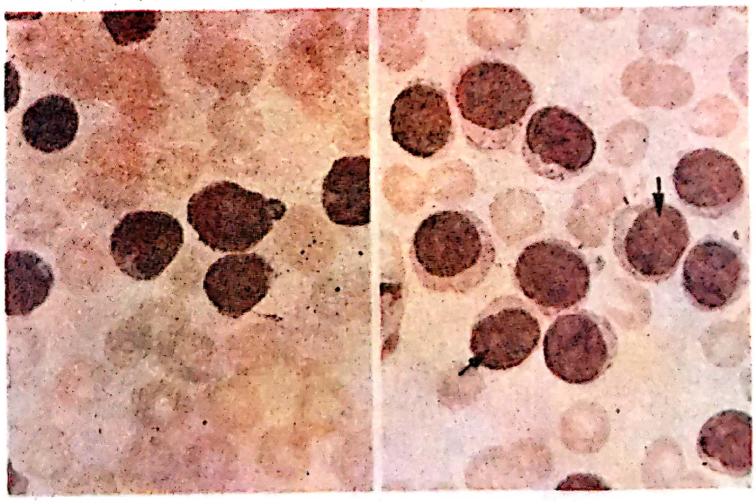
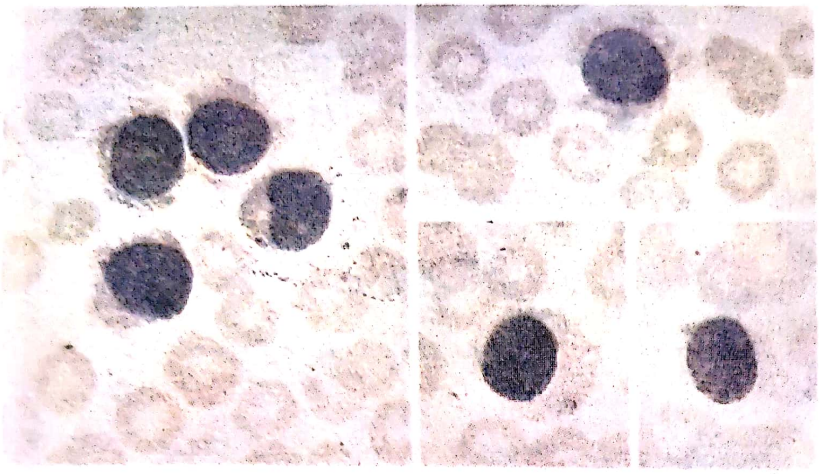


Fig. 22. *A* — Leucemie limfatică cronică cu prolimfocite — aspectul frotiului din sîngele periferic ; *B* — leucemie limfatică cronică — aspectul frotiului din sîngele periferic (după H. Theml — 1985).

Scanned with OKEN Scanner



Planșa XII. Fig. 23. Leucemie cu celule păroase — aspectul frotiului din sîngele periferic (după H. Theml — 1985)

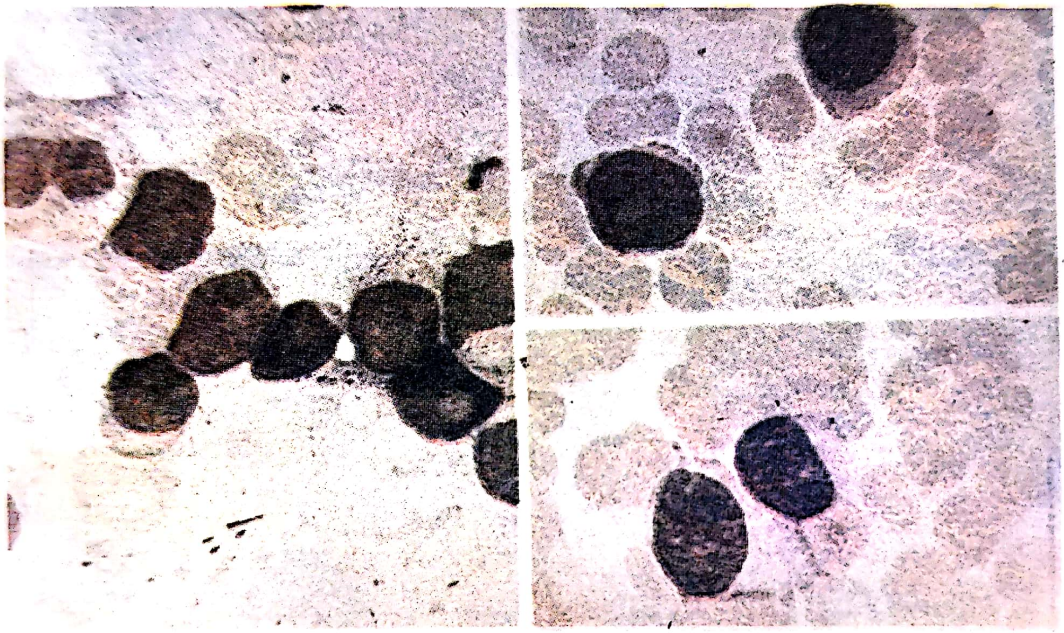


Fig. 24. Mielom multiplu — aspectul frotiului din sîngele periferic (după H. Theml — 1985)

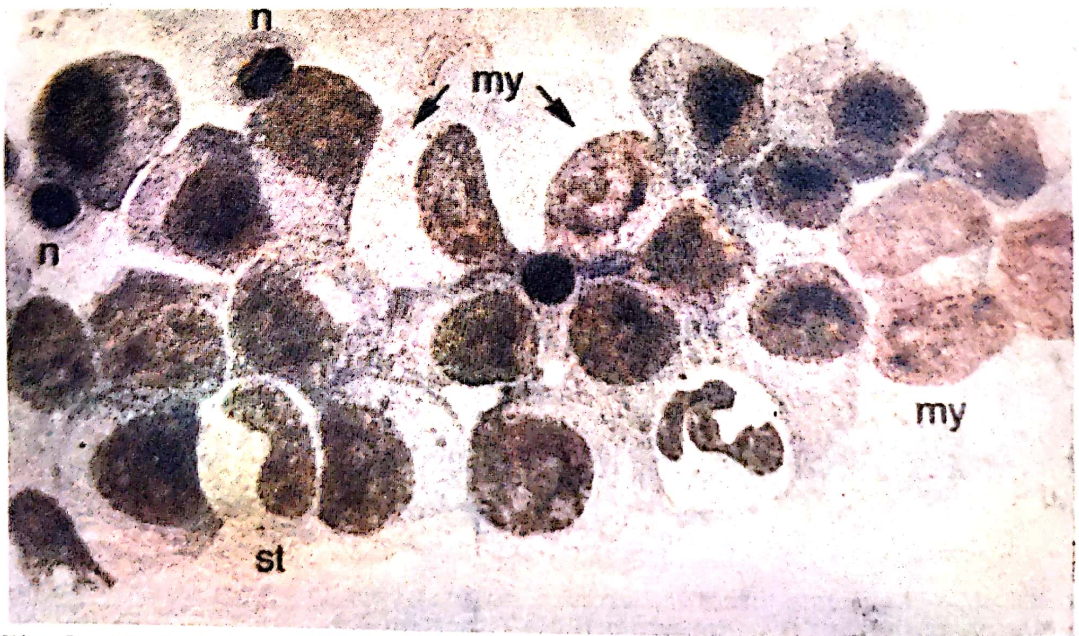
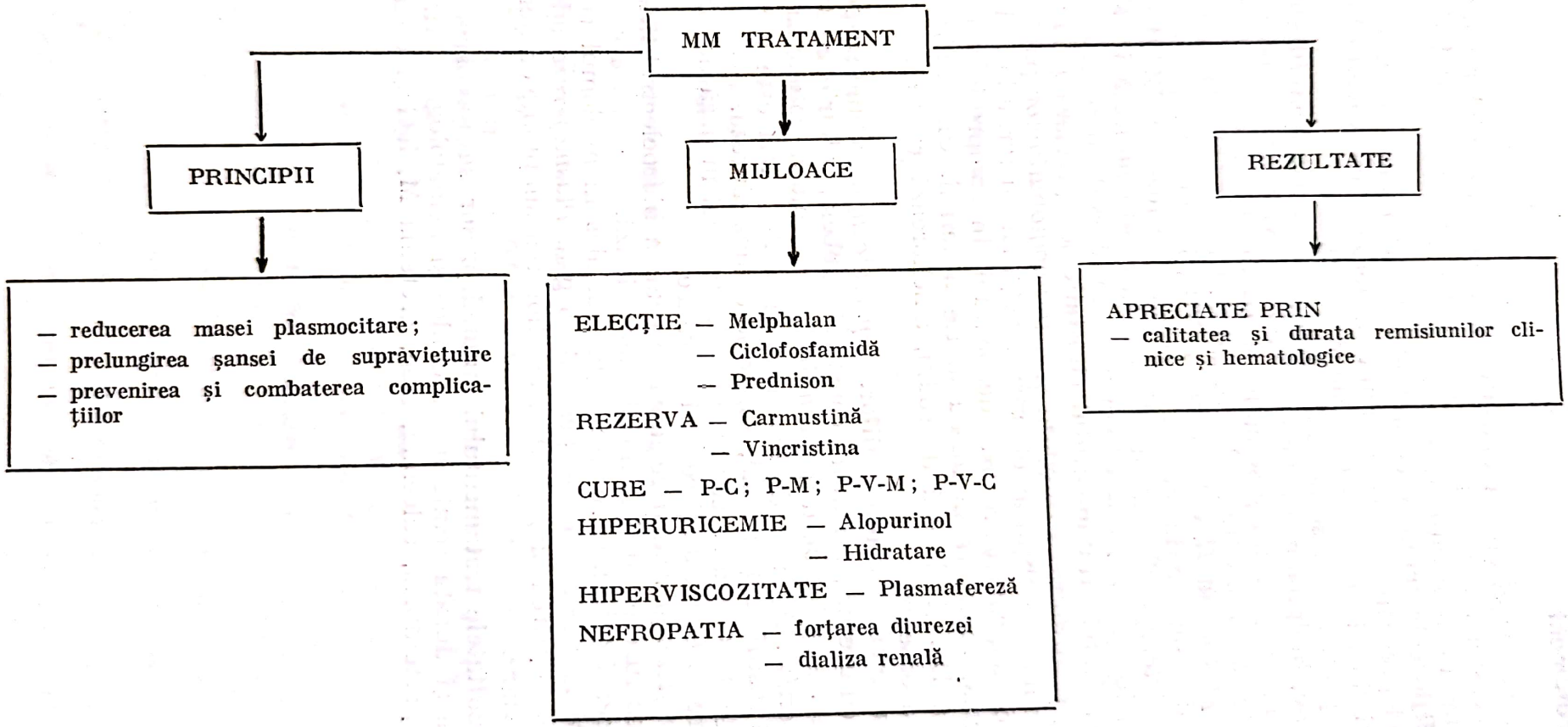


Fig. 25. Mielom multiplu — aspectul măduvei hematogene (după H. Theml — 1985) my - plasmocit

Scanned with OKEN Scanner

Tablou sinoptic nr. 53

Mielomul multiplu : conduită terapeutică



Scanned with OKEN Scanner

Tratament

Tratamentul are ca **obiective** distrugerea celulelor maligne și reducerea acestei mase celulare, prelungirea duratei de viață, combaterea și prevenirea complicațiilor.

Mijloacele terapeutice sînt *chimio-* și *radioterapia*. Ca citostatice și imunodepresoare de elecție amintim Melphalanul, Ciclofosfamida și Prednisonul și de rezervă Carmustina și Vincristina.

În protocolul I se administrează P-M (Prednison 40—60 mg și timp de 7 zile, Melphalan în doză de 0,15 mg/Kg corp pentru 7 zile). Cura se repetă la 6 săptămîni și se aplică în stadiul I și II al bolii, cam 4—6 cure. Se poate folosi și cura P-C (Prednison, Ciclofosfamidă).

În protocolul II P-V-M sau P-V-C, include Melphalan, Prednison și Vincristină sau Prednison, Melphalan și Carmustină (BCNU).

Radioterapia locală cu 40—45 Gray este indicată în MM solitar, în MM cu localizare rino-faringo-traheală și MM cu osteoscleroză.

Rezultatele tratamentului citostatic se apreciază prin *control hematologic*, prin *dozarea calciului* și *a imunoglobulinelor* patologice în sînge. Cu formula I se obțin ameliorări la 60% iar cu formula II la 75%. Totuși media de supraviețuire este de 33 luni. În compresia spinală cu tasare vertebrală, radioterapia locală aduce beneficii. Un supliment de calciu, vitamina D 2 și clorură de sodiu, ameliorează rezultatele obținute prin iradierea oaselor.

Tratamentul complicațiilor. *Hipercalcemia* trebuie suspectată la orice bolnav cu grețuri, vărsături, constipație rebelă, poliurie, confuzie, stupoare și comă. Se aplică de urgență *hidratare* cu soluții izotone saline și 150 mg prednison/zi. Aportul de lichide pînă la 2—3 l/zi este esențial pentru a preveni insuficiența renală, asigurînd o bună diureză.

Hiperuricemia se combate cu Allopurinol în doză de 200—300 mg/zi, hidratare corectă sau/și ceaiuri diuretice.

Insuficiența renală reclamă corectarea hidroelectrolitică, forțarea diurezei cu furosemid și la nevoie hemodializă.

Hiperviscozitatea se întîlnește mai ales în mielomul cu IgA și proteina M monoclonală de peste 6—8 g‰. *Plasmafereza* aduce beneficii prompte : oprirea sîngerărilor, ameliorarea simptomelor nervoase și cardiovasculare.

Rezultatele tratamentului imunodepresor se apreciază în funcție de calitatea și durata remisiunilor clinice și hematologice urmărind proteinemia, proteinuria, calcemia, Hbg, proteina M, IgG și creatinina serică.

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ „ION ASACHI" IAȘI

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ALINESCU R., ANASTASATU C., BRUKNER F. — *Pneumologie*, Ed. Medicală, București, 1965.

ARMSTRONG L. M. — *Electrocardiograme*. Ed. Wright. Bristol, 1985.

BENNETT D. — *Cardiac Arrhythmia* — Second Ed. Wright, Bristol, 1985.

BIEDLER L. JUNE — *Seminars in cancer biology*. Ed. W.B. Saunders Company, vol. 2, 1991, vol. 2, 1992.

BOULTON J. B., BRIGGS D., HARGAVE T. — *Diagnosis and management of Renal and Urinary Diseases*. Ed. Blac well Scientific Publications 1982.

BOCKUS L. H. — *Gastroenterology*, vol. I, vol. II, vol. III. Ed. W.B. Saunders Company, 1966.

BUMBĂCESCU N. — *Manual de ftiziologie*. Ed. Medicală, București, 1962.

BRAUNWALD E. — *Heart Disease*, Ed. W.B. Saunders Company, vol. I, vol. II, 1983.

BRUCKNER I. — *Medicină internă, vol. I, vol. II*, Ed. Medicală, București, 1980.

CECIL — *Text Book of Medicine*, vol. I, vol. II, Ed. W.B. Saunders Company, 1992.

CHAMBERLAIN E. N. — *Symptoms and signs in Clinical Medicine*, Ed. Bristol J. Wright, 1980.

CHESSELL J. G. et al. — *Diagnostic Picture Tests in Clinical Medicine vol. 1, 2, 3 and 4* — Ed. Wolfe Medical Publications, 1984.

CHISLEAG G. — *Radiologie medicală, vol. I, vol. II*, Ed. Litera, Bucuresti, 1986.

CHIRICUȚA I. — *Cancerologie, vol. I, vol. II*, Ed. Medicală, București, 1984.

CLARK L. M., KUMAR I. P. — *Clinical Medicine*, 1989.

CONN'S RAKEL — *Current Therapy*, Ed. W.B. Saunders Company, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993.

CONN — *Current Diagnosis*, Ed. W.B. Saunders Company, 1985.

CONOVER M. și colaboratorii — *Electrocardiographie pratique*, Ed. Meloine, Paris, 1977.

CORDAY E., IRVING D. — *Disturbance of Heart rhytm and conduction*. Ed. W.B. Saunders, 1962.

CROFTON J., DOUGLAS — *Respiratory Disease, Third edition Blackwell*, Scientific Publication, 1981.

DOBRESCU D. — *Farmacoterapie practică, vol. I, vol. II*. Ed. Medicală, București, 1989.

DREYFUSS S. B. — *Hematologie*, Ed. Flammarion, 1984.

DUBIN DALE — *Lecture Accelerée de l'ECG*, Ed. Meloine, Paris, 1976.

DUDEA C. — *Electrocardiografie teoretică și practică*. Ed. Medicală, București, 1981.

DUMITRAȘCU D. — *Litiaza biliară*. Ed. Academiei România, București, 1989.

DUNNILL M. S. — *Pulmonary Pathology*, Second edition, Ed. Churchill Livingstone, Edinburg, London, 1987.

FABRE J. — *Therapeutique Médicale, Deuxième édition*, Flammarion Médicine Sciences.

FICA V. — *Explorarea morfofuncțională a rinichiului în practica medicală*. Ed. Medicală, București, 1969.

FLAMENBAUM W., HAMBURGER J. R. — *Nephrology*, Ed. J. B. Lippincott Company, 1982.

FODOR O. — *Tratat elementar de medicină internă, vol. I, vol. II*, Ed. Dacia, Cluj, 1973.

Scanned with OKEN Scanner

SEZE DE et RYCKEWAERT — *L'actualité a Rheumatologique*, Ed. Expansion Scientifique, 1982.
SEZE DE et RYCKEWAERT — *Maladies des os et des articulation* (Mise a pour 1983).
SHERLOCK, SHEILA — *Disease of the liver and biliary system, sixth*, Ed. Blackwell Scientific Publication, 1981.
SLEISENGER M., FORDTRAN J. — *Gastrointestinal Disease, second edition*, W. B. Saunders, 1978.
SMITH L., THIER S. — *Pathophysiology*, Ed. W. B. Saunders, 1981.
SOKOLOW M. — *Clinical Cardiology, third*, Ed. Lange Medical, Publication, 1981.
SPIRO H. — *Clinical Gastroenterology, third edition*, Mac Lillan Publishing, 1983.
STEIN J. — *Internal Medicine, second*, Ed. Little Brown Company, 1987.
STITES D. — *Basic and Clinical Immunology, fourth edition*, Lange Medical Publication, 1982.
TĂNĂSESCU R. — *Diagnosticul hematologic, vol. II*. Ed. Dacia, Cluj, 1974.
ȚURCANU L., SABĂU I. — *Nefrologie pediatrică*. Ed. Medicală, București, 1977.
THEML H. — *Atlas d'hematologie pratique*. Ed. Masson, Paris, 1985.
VOICULESCU M. — *Boli infecțioase*. Ed. a III-a. Ed. Medicală, București, 1981.
WEATHERALL D. J., WARELL D. A. — *Oxford Text book of Medicine*, Ed. ELBS Oxford University, 1987.
WILLIAMS W. I. — *Beutler Haematology*. Ed. McGraw Hill, 1983.
WINTROBE W. — *Clinical Haematology, eight*. Ed. Lea and Fribger, 1981.
ZATOROFF M. — *Physical signs in General Medicine*. Ed. Woffe Medical Publication, London, 1976.

Scanned with OKEN Scanner

Coli de tipar : 19,5. Planșe : 12.
B.T. : 08.09.1993. Format : 16/70×100.
Apărut : 1993.

Tiparul executat la
Imprimeria „Oltenia" — Craiova
B-dul Mareșal Ion Antonescu, 102
ROMÂNIA
Plan : 9 756 / 165 / 1993.

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-30-2916-6

Lei 900

Scanned with OKEN Scanner